

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н. Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дургарян Амаяк Арменович

ПОВТОРНАЯ РАДИОХИРУРГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛЬНЫМИ
РЕЦИДИВАМИ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор Голанов Андрей Владимирович
доктор медицинских наук Трунин Юрий Юрьевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение..... | 4 |
| Глава 1 Современная стратегия лечения интракраниальной прогрессии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга (обзор литературы)..... | 14 |
| 1.1 Эпидемиология | 14 |
| 1.2 Лечение первично выявленных МГМ и частота интракраниальной прогрессии у пациентов с МГМ..... | 15 |
| 1.3 Диагностика рецидивов метастазов в головном мозге..... | 17 |
| 1.4 Лечение рецидивов метастазов в головном мозге..... | 20 |
| 1.5 Хирургическое лечение рецидивов метастазов в головном мозге..... | 20 |
| 1.6 Облучение всего головного мозга в лечении рецидивов метастазов в головном мозге..... | 22 |
| 1.7 Радиохирургия в лечении локальных рецидивов и дистантных метастазов... | 24 |
| Глава 2 Клиническая характеристика пациентов. методы диагностики и лечения..... | 33 |
| 2.1 Методика радиохирургии на аппарате Гамма-нож..... | 33 |
| 2.2 Фиксация рамы..... | 33 |
| 2.3 МРТ исследование и планирование..... | 34 |
| 2.4 Стероидная терапия..... | 34 |
| 2.5 Контрольное наблюдение..... | 35 |
| 2.6 Клиническая характеристика пациентов | 35 |
| 2.6.1 Характеристика пациентов, которым проведена только повторная радиохирургия..... | 36 |
| 2.6.2 Характеристика пациентов с комбинированным лечением (повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением) | 39 |
| 2.7 Статистический анализ результатов исследования..... | 42 |
| Глава 3 Результаты лечения и факторы прогноза локальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения повторной радиохирургии..... | 43 |

| | |
|--|----|
| 3.1 Результаты повторной радиохирургии локальных рецидивов в самостоятельном варианте лечения у пациентов с МГМ..... | 43 |
| 3.2 Анализ локальных рецидивов (по очагам) | 43 |
| 3.3 Факторы прогноза локальных рецидивов у пациентов с МГМ после проведения повторной радиохирургии..... | 48 |
| 3.4 Постлучевые изменения после проведения повторной радиохирургии..... | 61 |
| 3.5 Функциональный и неврологический статус пациентов после проведения повторной радиохирургии..... | 65 |
| 3.6 Результаты предоперационной повторной радиохирургии локальных рецидивов, как компонент комбинированного с хирургическим удалением..... | 68 |
| 3.7 Функциональный и неврологический статус пациентов после проведения комбинированного лечения (радиохирургии с последующей хирургической операцией)..... | 72 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 74 |
| ВЫВОДЫ..... | 88 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 90 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 91 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 92 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) – это гетерогенная группа вторичных интракраниальных новообразований, различных по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения, являющихся следствием гематогенного распространения экстракраниальных злокачественных опухолей в головной мозг. Метастазы в головной мозг – самые распространенные опухоли головного мозга. Их точную частоту сложно оценить, поскольку они не являются частью данных, которые собираются национальными канцер-регистрами [4; 35; 57].

В проспективных исследованиях сообщалось, что у 10–17% онкологических пациентов выявляются метастатическое поражение головного мозга [50; 70].

Частота метастатического поражения в головном мозге, на аутопсийных исследованиях, намного выше, чем распространенность, выявленная в прижизненных исследованиях. В исследовании Posner и Chernik [68] было показано наличие метастазов в головном мозге при вскрытии у 570 (24%) из 2375 пациентов, умерших от рака. У 15% пациентов метастазы в головном мозге были локализованы в паренхиме головного мозга, у 8% – лептоменингеальное поражение и у 20% – поражение твердых оболочек мозга. Приблизительно две трети этих поражений были симптоматическими при жизни.

В 2024 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 698 693 случаев первично выявленных злокачественных новообразований. Прирост данного заболевания по сравнению с 2023 годом 3,6% [21].

С учетом частоты поражения головного мозга у 10%–17% от всех первично выявленных онкологических пациентов ежегодная частота регистрации пациентов с метастатическим поражением головного мозга в России может находиться в диапазоне от 67 000 до 110 000 случаев [3; 63; 70].

Медиана общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением

головного мозга обычно составляет не более 6 месяцев, что определяет характер медицинской помощи как паллиативный. Разработка и уточнение новых прогностических моделей общей выживаемости, таких как парциальный рекурсивный анализ (RPA) группы радиационной терапии онкологии (RTOG) и последующая разработка дифференцированного прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от гистологического диагноза (диагноз-адаптированная шкала GPA) привели к изменению парадигмы лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга в сторону индивидуализации применения как системного, так и локального компонентов лечения [6; 7; 81; 82].

Так было показано, что показатели общей выживаемости пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет 4 года с момента постановки диагноза метастатическое поражение головного мозга, в сравнении с 3 месяцами у пациентов с мелкоклеточным раком легких- самым низким показателем выживаемости в соответствии с диагност-адаптированной шкалы GPA [100].

Совершенствование системного лечения обеспечило увеличение выживаемости пациентов со злокачественными опухолями, что привело к увеличению частоты метастатического поражения головного мозга. Кроме того, по мере увеличения выживаемости онкологических пациентов интракраниальная прогрессия после ранее проведенного локального лечения стала дополнительной проблемой в лечении этой когорты пациентов. В этой клинической ситуации поиск оптимальных программ лечения интракраниальных рецидивов ранее облученных метастатических очагов является важной стратегией в достижении локального контроля метастатического поражения головного мозга и снижения риска смерти от прогрессии онкологической болезни в головном мозге. Особенно важной проблемой является применение повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов, что связано с высокими рисками постлучевых изменений и низкими показателями локального контроля.

Таким образом, разработка стратегии повторной радиохирургии локально

рецидивирующих метастатических очагов является актуальной задачей современной нейрохирургии и радиотерапии.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время регистрируется возрастание частоты метастатического поражения головного мозга во всем мире. Пациенты этой когорты представляют собой гетерогенную в отношении результатов лечения популяцию, что обусловлено многообразием генетических характеристик метастатической опухоли и различной эффективностью применяемых методов как локального, так и системного лечения. Совершенствование методов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга привело не только к увеличению общей выживаемости, но и к увеличению частоты интракраниальной прогрессии (локальных рецидивов и дистантных метастазов), которая становится дополнительной проблемой в лечении этой когорты пациентов.

Существует определенный дефицит клинической информации о результатах применения повторной радиохирургии у пациентов с локальными рецидивами как в самостоятельном варианте лечения, так и в комбинации с хирургическим удалением метастазов в головном мозге. Это обуславливает необходимость проведения исследований с целью уточнения эффективности проведения повторной радиохирургии локально рецидивирующих метастатических очагов, установления факторов прогноза локальных рецидивов и постлучевых осложнений после проведения повторной радиохирургии, вместе с оценкой функционального и неврологического статуса пациентов, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга и создание алгоритма проведения повторного радиохирургического лечения локальных рецидивов.

Задачи исследования

1. Изучить показатель локального контроля у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после проведения повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов в самостоятельном режиме и с последующим хирургическим удалением (предоперационной радиохирургии в комбинации с последующим хирургическим удалением).

2. Выявить факторы прогноза локального рецидивирования у пациентов при метастатическом поражении головном мозге после проведения повторного радиохирургического лечения.

3. Установить безопасность проведения повторной радиохирургии при локальном рецидивировании метастазов в головной мозг с определением частоты, сроков развития постлучевых изменений и факторов, влияющих на их возникновение.

4. Установить эффективность повторной радиохирургии в составе комбинированного лечения с хирургическим удалением локально рецидивирующих метастатических очагов в головном мозге.

5. Изучить динамику неврологического и функционального статуса пациентов после проведения повторной радиохирургии в самостоятельном варианте и в комбинации с последующим хирургическим удалением.

6. С учетом выявленных факторов разработать шкалу прогноза и алгоритм проведения повторного радиохирургического лечения при локальных рецидивах метастазов в головной мозг с определением показаний к хирургическому лечению.

Научная новизна

Выявлены закономерности увеличения частоты локальных рецидивов, постлучевых изменений и сроков их развития у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после проведения повторной радиохирургии

локально рецидивирующих метастатических очагов в самостоятельном режиме и комбинированном лечении (предоперационной радиохирургии с последующим хирургическим удалением).

Установлены клинические, рентгенологические и дозиметрические факторы прогноза, учет которых позволяет определять степень риска локального рецидива и постлучевых осложнений после проведения повторной радиохирургии.

Показано преимущество проведения повторной радиохирургии с последующим хирургическим удалением у пациентов с крупными, локально рецидивирующим метастатическим очагом в головном мозге.

С учетом установленных факторов прогноза, разработан алгоритм проведения повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов, который позволяет определить группу пациентов, где проведение повторной радиохирургии обеспечивает высокие показатели локального контроля.

Предложен научно обоснованный дифференцированный подход к применению повторной радиохирургии как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с хирургической операцией локально рецидивирующих метастатических очагов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определена эффективность повторной радиохирургии локально рецидивирующих метастатических очагов в головном мозге.

Установлены факторы, влияющие на показатели локального контроля и постлучевых изменений.

Результаты исследования позволили разработать шкалу прогноза и алгоритм проведения повторной радиохирургии у пациентов с локально рецидивирующими очагами, учитывающие клинические, рентгенологические и дозиметрические прогностические факторы.

Разработан и внедрен в практику дифференцированный лечебный подход терапии локально рецидивирующих метастатических очагов в головном мозге, позволивший определить группы пациентов, где проведение повторной радиохирургии в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с хирургической резекцией позволяет минимизировать риск локальных рецидивов и постлучевых осложнений.

Полученные результаты работы могут быть использованы при создании клинических рекомендаций по нейрохирургическому и радиохирургическому лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе клинических данных, характеризующих проблему повторного радиохирургического лечения пациентов с локально рецидивирующими метастатическим поражением головного мозга, накоплении фактических данных о результатах проведения повторной радиохирургии у пациентов с локально рецидивирующими очагами, 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 результатов лечения пациентов с локально рецидивирующими метастатическими очагами в головном мозге.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования, согласно которому из информационной базы данных извлечены клинические данные 73 пациентов со 124 очагами локальных рецидивов метастазов в головном мозге, получивших повторную радиохирургию в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России с апреля 2010 года по декабрь 2020 года.

Критериями включения в исследование были: пациенты старше 18 лет,

которым проведена повторная радиохирургия локально рецидивирующих метастатических очагов в головном мозге; установленный первичный очаг – источник метастазирования в головной мозг; функциональный статус в соответствии с индексом Карновского не менее 60 баллов и наличие данных клинического наблюдения после проведения повторного радиохирургического лечения.

Анализируемыми клиническими событиями были: выживаемость без локального рецидива: время от даты проведения повторной радиохирургии до даты развития рецидива в облученном очаге или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия; общая выживаемость: время от проведения радиохирургии по поводу впервые выявленных метастазов в головном мозге до даты последнего наблюдения или смерти; выживаемость без развития новых (дистантных) метастазов в головном мозге: время от проведения повторной радиохирургии до даты регистрации новых метастатических очагов в мозге вне зоны ранее облученных метастазов или до даты последнего наблюдения в случае их отсутствия; выживаемость без развития постлучевых изменений (отек, радионекроз): время от проведения повторной радиохирургии до даты регистрации постлучевых изменений или до даты последнего наблюдения в случае их отсутствия.

Факторами, потенциально влияющими на анализируемые клинические события, были: тип первичной опухоли, объем облученного очага локального рецидива, краевая доза радиации, предписанная изодоза, доза облучения, приходящаяся на 99% и 100% объема очага локального рецидива на повторной радиохирургии.

Статистический анализ

Для установления влияния клинических факторов на общую выживаемость был проведен анализ Каплан-Мейера, который также позволяет оценить показатели локального контроля повторно облученных очагов 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 локального рецидива и постлучевых изменений 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 22.013).

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов необходимо проводить с учетом установленных факторов прогноза локального рецидива и постлучевых осложнений.

2. Для прогноза локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии необходимо использовать разработанную прогностическую шкалу.

3. С учетом более высокого риска развития локальных рецидивов проведение предоперационной повторной радиохирургии с последующей хирургической операцией требуется в случае наличия крупного очага локального рецидива.

4. При проведении повторной радиохирургии необходимо учитывать риск развития радионекроза и планировать проведение противоотечной терапии и решение вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства.

5. Применение в клинической практике разработанного алгоритма позволяет оптимизировать лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга, с применением повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов, в том числе в комбинации с хирургическим удалением.

Степень достоверности полученных результатов

Исследование выполнено на основе известных фактов и согласуется с современными представлениями и опубликованными данными по радиохирургии у пациентов с метастазами в головной мозг. Приводится сравнение полученных в

результате исследования данных с литературными данными. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых литературных источниках по данной тематике.

Достаточный для анализа клинический материал, тщательный и всесторонний анализ клинико-морфологических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки материала свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Внедрение в практику

Разработанные результаты исследования и рекомендации внедрены в клиническую практику работы отделения радиотерапии и 7 нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) с группой ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 9 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки для публикации кандидатских диссертаций, 5 – в виде тезисов в сборнике материалов отечественных и зарубежных конференций, съездах и форумах.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 18th International Leksell Gamma Knife Society Meeting (Амстердам, 15-19.05.2016), II Всероссийский конгресс РАТРО (Москва, 25-26.09.2018 г.); VIII Всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, 18-22.09.2018); XXIII Российском онкологическом конгресс (Москва, 12-14.11.2019); IV Конгрессе РАТРО «От понятия к стандартам, от стандарта к индивидуализации» (Москва, 20-24.09.2020 г.); XI съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 22-25.04.2020

г.); IX Всероссийском съезде нейрохирургов (Москва, 15-18.06.2021 г.); IV Международном форуме онкологии и радиотерапии – FOR LIFE (Москва, 20-24.09.2021 г.). 15th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Милан, Италия, 19-23.06.2022); X съезд нейрохирургов России (Нижний Новгород, 10-13.09.2024 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 21 рисунком и 16 таблицами. Список литературы содержит 105 источников, из которых 21 отечественный и 84 зарубежных.

Глава 1 Современная стратегия лечения интракраниальной прогрессии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология

Метастазы в головной мозг (МГМ) представляют собой наиболее частую внутримозговую опухоль у взрослых и превышают количество всех первичных опухолей головного мозга в 5–10 раз. В ближайшие годы эти цифры еще больше увеличатся из-за ежегодного роста числа заболевших и состоящих на учете онкологических пациентов, улучшения методов диагностики раннего выявления МГМ, постоянного улучшения локальных и системных методов лечения злокачественных опухолей.

Постоянное совершенствование методов локального лечения обеспечили увеличение выживаемости пациентов с МГМ. Это, в свою очередь, привело к увеличению пациентов с интракраниальной прогрессией после ранее проведенного локального лечения. Локальные рецидивы и дистантные метастазы в головном мозге после первичного локального лечения является достаточно частым клиническим событием. Локальный рецидив МГМ после проведенного хирургического удаления очага наблюдается у 46–58% пациентов и с целью улучшения локального контроля МГМ после оперативного лечения применяется проведение профилактического облучения ложа удаленного очага или облучение всего головного мозга (ОВГМ), что позволяет снизить вероятность развития локального рецидива до 10% [11; 64; 94]

ОВГМ в самостоятельном варианте лечения не обеспечивает стойкого локального контроля и в настоящее время не рекомендуется пациентам с хорошим прогнозом общей выживаемости [26; 47; 48; 56].

После проведения радиохирургии, стойкий локальный контроль достигается в 71–96% облученных очагов и зависит от гистологии первичной опухоли - источника метастазирования в головной мозг, объема очага и других параметров

[5; 7; 36; 54; 74]

Из различных доступных методов лечения интракраниальной прогрессии (Salvage-терапия), стереотаксическая радиохирургия в последние годы становится стандартным методом лечения, поскольку является относительно безопасным методом с низкой частотой побочных эффектов [33; 62]

Точное определение термина Salvage-терапия в литературе отсутствует. В настоящее время этот термин подразумевает проведение лечения, которое проводится вне рамок клинических стандартов (в связи с их отсутствием) и вне рамок клинических исследований. Применительно к изучаемой теме Salvage-терапия представляет собой лечение МГМ у пациентов, у которых развились дистантные метастазы в головном мозге или локальные рецидивы после ранее проведенного локального лечения. В ближайшие годы количество пациентов с МГМ, нуждающихся в Salvage-терапии, вероятно, увеличится [78; 101].

Основная причина этого - увеличение выживаемости этой когорты пациентов вследствие совершенствования методов локального [1; 69; 89] и системного лечения пациентов со злокачественными заболеваниями [2; 8; 25; 28].

Другим важным фактором, способствующий увеличению частоты прогрессирования или рецидива метастазов головного мозга является уменьшение использования ОБГМ у пациентов с первично выявленными МГМ [15; 23; 44; 47; 96]

Следовательно, в контексте увеличения выживаемости онкологических пациентов радиотерапия дистантных метастазов или локальных рецидивов имеет первостепенное значение для обеспечения локального контроля онкологической болезни в головном мозге, увеличения выживаемости, сохранения качества жизни и снижение риска смерти от интракраниальной прогрессии.

1.2 Лечение первично выявленных МГМ и частота интракраниальной прогрессии у пациентов с МГМ

Длительное время применение ОБГМ было стандартным методом лечения для пациентов с метастазами в головной мозг. Роль ОБГМ уменьшилась в

последние годы из-за связанных с этим лечением когнитивных нарушений, что привело к преимущественному применению ОБГМ только у пациентов с множественными МГМ.

Роль радиохирургии в лечении МГМ расширяется из-за высокой конформности и селективности облучения, что позволяет сохранить значительный объем здоровой мозговой ткани и обеспечить высокие показатели локального контроля.

Радиохирургия является предпочтительным вариантом локального лечения для большинства пациентов с бессимптомными МГМ при наличии противопоказаний к их хирургическому удалению (очаги, локализованные в глубинных и функционально значимых областях мозга), множественных МГМ, при условии, что их суммарный объем и количество позволяют обеспечить эффективную и безопасную доставку ионизирующего излучения к метастатическим очагам [4; 10; 14; 52].

В серии проведенных исследований D. Kondziolka [47], D. Andrews [96], H. Aoyama [23], E. Chang [29], M. Kocher [44] было показано, что добавление к радиохирургии ОБГМ у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга не обеспечивает увеличение ОБ, повышает риск когнитивных расстройств и снижает качество жизни пациентов, но достоверно снижает риск интракраниальной прогрессии и, соответственно, снижает потребность в применении «salvage»-терапии.

Проведенный A.Sahgal [72] метаанализ результатов исследований H. Aoyama [23], E. Chang [29], и M. Kocher [44] показал, что для пациентов в возрасте ≤ 50 лет добавление ОБГМ к радиохирургии не влияло на риск интракраниальной прогрессии, но достоверно ухудшало ОБ пациентов, в то время как у пациентов ≥ 50 лет применение ОБГМ снижало риск интракраниальной прогрессии, но не увеличило ОБ. В настоящее время ОБГМ резервируется только для пациентов с множественными МГМ.

Результаты многоцентрового проспективного исследования M.Yamamoto [91] показали, что радиохирургия может безопасно и эффективно применяться в

тщательно отобранной группе пациентов с множественными метастазами в головной мозг.

В исследовании EORTC 22952–26001 [44] отказ от проведения ОБГМ увеличил частоту локальных рецидивов в течение 2 лет: в группе хирургического удаления с 27% до 59%, ($p=0,001$); в группе радиохирургического лечения с 19% до 31%, ($p=0,040$). Частота дистантных рецидивов также увеличилась в группе отказа от проведения ОБГМ: в нейрохирургической группе с 23% до 42%, ($p=0,008$); в группе радиохирургии с 33% до 48%, ($p=0,023$). «Salvage»-терапия чаще применялась после поддерживающей терапии, чем после применения ОБГМ.

Таким образом совершенствование системных и локальных методов лечения позволило увеличить общую выживаемость онкологических пациентов, что привело к увеличению числа пациентов с первично выявленными МГМ. Развитие методов локального лечения (радиохирургия и нейрохирургия), в свою очередь, обеспечили дальнейшее увеличение ОБ, что привело к увеличению числа пациентов с интракраниальной прогрессией, требующих проведение лечения в рамках Salvage-терапии.

1.3 Диагностика рецидивов метастазов в головном мозге

Стандартом диагностики МГМ является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в T1, T2, DWI, T2-FLAIR режимах без контрастирования и в T1 режиме с контрастным усилением. Применение МРТ от 1,5 Тл, двукратное увеличение дозы контрастного вещества, проведение отсроченного сканирования после введения контрастного препарата и проведение сканирования с толщиной среза 1,0 мм позволяет выявить максимально возможное количество метастатических очагов [16; 39; 60]

Появление контрастированных (гиперинтенсивных) очагов вне зоны ранее проведенного локального лечения позволяет предположить развитие новых (дистантных) метастатических очагов. Диагностика новых (дистантных) метастазов, которые развиваются после ранее проведенного локального лечения (нейрохирургия/радиотерапия), проводится так же, как и у пациентов с первично

выявленными МГМ.

Диагностика локального рецидива, в зоне ранее проведенного локального лечения, является сложной задачей. Подозрение в отношении локального рецидива у пациента появляется, когда на МРТ отмечается увеличение зоны патологического контрастирования и/или, когда появляется (или нарастает) неврологическая симптоматика. Однако, подобная рентгенологическая и клиническая картина не всегда является результатом локального рецидива и требуется проведения дифференциальной диагностики с постлучевыми изменениями (радионекроз).

Дифференциальная диагностика постлучевого патоморфоза (радионекроза и локального рецидива) осуществляется с помощью оценки клинической картины пациента в сочетании с методиками рентгенологической нейровизуализации. В случае, когда после рентгенологического обследования (включая метаболические, и/или перфузионные методики нейровизуализации) диагноз остается неясным, рекомендуется проведение терапии дексаметазоном и/или бевацизумабом (режим введения бевацизумаба 5 мг/кг, в/в, 1 раз в каждые 2 недели или 7,5 мг/кг в/в, 1 раз в каждые 3 недели в течение 2-3 месяцев). В случае разрешения симптоматики, по данным клинического и рентгенологического обследования через 1–2 месяцев, наиболее вероятным диагнозом считается радионекроз [40].

С целью дифференциальной диагностики локального рецидива или постлучевых изменений можно применять КТ-перфузию, которая позволяет получить количественные характеристики гемодинамики метастатического очага и окружающей ткани мозга (скорость (CBF) и объем кровотока (CBV), время транзита контрастного вещества (MTT), проницаемости гематоэнцефалического барьера). Динамическое снижение значений объема и скорости мозгового кровотока, повышение показателей среднего времени транзита контрастного вещества в облученном очаге свидетельствует о постлучевой природе изменений. Для активно пролиферирующих метастазов характерно повышение показателей объема и скорости мозгового кровотока, а также низкие значения времени транзита контрастного вещества, что отражает сохранение активного капиллярного кровотока в исследуемом очаге. Высокие значения объема и скорости кровотока

или их динамическое увеличение, рассматривается как диагностический критерий продолженного роста опухоли.

Таким образом, выявление в облученном очаге участков с различными перфузионными показателями используется для дифференциальной диагностики продолженного роста метастатического очага и радионекроза [17; 19].

Другим методом оценки показателей кровотока в метастатическом очаге является методики контрастной (DCE и DSC) и бесконтрастной (ASL) МР-перфузии. Метод ASL перфузии, нивелируя ограничения КТ- и МР-перфузии, позволяет получить количественные показатели скорости мозгового кровотока в метастатическом очаге, в зоне некроза и здоровой ткани мозга. В настоящее время проведение МР-перфузии без внутривенного контрастирования становится важным компонентом современной нейровизуализации [16].

В последние годы для дифференциальной диагностики радионекроза и локального рецидива применяются так же такие методы как МР-спектроскопия и ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратам. МР-спектроскопия, проводимая в рамках МРТ исследования, обеспечивает получение биохимической информации в зоне метастатического очага. Наиболее часто оцениваемыми при этом метаболитами являются холин, N-ацетил-аспартат и лактат, на основании которых можно оценить степень повреждения мозга, провести дифференциальную диагностику постлучевых изменений и локального рецидива [43].

При проведении ПЭТ/КТ осуществляется оценка распределения радиофармпрепарата в исследуемой зоне мозга, позволяя визуализировать зоны повышенного накопления, что характерно для активной опухолевой ткани. При этом ПЭТ с ¹⁸F фтордезоксиглюкозой обладает меньшей чувствительностью и специфичностью (65% и 80% соответственно) в сравнении с ПЭТ с метионином (90% и 93%) или тирозином (91% и 94% соответственно). Поэтому проведение ПЭТ/КТ с данными аминокислотами для дифференциальной диагностики рецидивов и постлучевых изменений является предпочтительным [18; 51; 53; 87]

В исследовании М. Truong [85] опубликована серия пациентов, у которых современные методы нейровизуализации, применяемые для подтверждения

локального рецидива или радионекроза сравнивали с результатами гистологических исследований. По данным патогистологического заключения 90% очагов с МРТ признаками локальной прогрессии содержали опухолевые клетки, а в 10% очагов была картина исключительно радиационного некроза. В этом исследовании МРТ и МР-перфузия проведена у 15 пациентов перед хирургическим лечением. По результатам нейровизуализации наличие активной опухолевой ткани было обнаружено в 12 очагах, из которых, по данным патогистологического заключения, в 9 очагах была подтверждена опухолевая прогрессия, а в 3 очагах был только радионекроз. Радионекроз, по данным МРТ и МР-перфузии, был выявлен в 3 очагах, из которых, по данным патогистологического заключения, в 2 очагах была прогрессия, а в 1 очаге подтвердился радионекроз. На основании полученных данных, чувствительность МРТ и МР-перфузии была 81,8%, а специфичность 83,3%.

Таким образом, всесторонняя оценка изменений клинической картины, её сопоставление с результатами нейровизуализации являются оптимальной стратегией, как в диагностике локального рецидива, так и в дифференциальной диагностике локального рецидива и радионекроза.

1.4 Лечение рецидивов метастазов в головном мозге

Интракраниальная прогрессия (локальный рецидив и/или дистантные метастазы) являются достаточно частым клиническим событием, серьезно осложняющим течение онкологической болезни и ухудшающее прогноз выживаемости пациентов с МГМ. В настоящее время нет стандартов лечения интракраниальной прогрессии. Основными методами лечения являются: хирургическая резекция МГМ, облучение всего головного мозга, химиотерапия и таргетная терапия, симптоматическое лечение, а в последнее время - методики стереотаксической радиотерапии.

1.5 Хирургическое лечение рецидивов метастазов в головном мозге

Хирургическое лечение является оптимальной лечебной опцией для

пациентов с симптоматическими рецидивами МГМ, локализованными вне функциональных зон мозга после радиохирургии и/или ОВГМ.

В исследовании М. Truong [85] приводится результат хирургической резекции у пациентов с локальными рецидивами после радиохирургического лечения на аппарате Гамма-нож. Медиана общей выживаемости пациентов с момента постановки диагноза, метастатического поражения головного мозга, составила 27,2 месяца; от момента проведения радиохирургического лечения - 19,9 месяцев и 8,9 месяцев от даты хирургического лечения. Общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяца составила 78% и 47%, соответственно. Медиана развития локального рецидива после проведения хирургического резекции локального рецидива составила 6,2 месяца.

В исследовании G. Schackert [73] проводилась оценка результатов повторной хирургии пациентов с интракраниальными рецидивами. Адьювантная радиотерапия после повторной нейрохирургии не привела к увеличению выживаемости. Важным фактором исхода неврологического состояния был функциональный статус. Из 44 пациентов с высоким дооперационным функциональным статусом ($ИК \geq 70$) у 20 (45,5%) пациентов отмечалось уменьшение выраженности неврологической симптоматики, у 23 (52,3%) была отмечена стабилизация неврологического статуса. Ухудшение симптоматики было отмечено только у 1 (2,2%) пациента. Из 19 пациентов с низким дооперационным функциональным статусом ($ИК \leq 70$) у 11 (57,9%) пациентов не было значимых изменений неврологического статуса, тогда как у 8 (42,1%) пациентов наблюдалось неврологическое ухудшение. Можно предположить, что у пациентов с низким функциональным статусом данное состояние обусловлено не только интракраниальным поражением. Одногодичная выживаемость коррелировала с RPA классом: при I, II, III классе одногодичная выживаемость была 53,3%; 26,9% и 12,5% соответственно, однако статистически значимого различия у классов RPA II и III не выявлено. Медиана общей выживаемости после повторной нейрохирургии составила 7,5 месяцев с высоким риском развития локального рецидива и повторной госпитализации у 31% пациента. Статистически

значимыми благоприятными прогностическими факторами общей выживаемости были: время до развития локального рецидива (более 200 дней), наличие одиночного МГМ, удаление очага единым блоком (тотальная резекция), класс RPA I. Наличие ОВГМ после первой операции способствовало более позднему развитию локального рецидива и увеличению общей выживаемости.

Таким образом, в условиях ограниченного метастатического поражения головного мозга и хорошего функционального статуса, хирургическое лечение пациентов с рецидивами МГМ после ранее проведенного лечения обеспечивает приемлемые показатели выживаемости и локального контроля опухоли, улучшает качество жизни за счёт уменьшения выраженности неврологической симптоматики. Так же имеется возможность верификации и окончательной дифференцировки локальной прогрессии и радионекроза.

1.6 Облучение всего головного мозга в лечении рецидивов метастазов в головном мозге

Облучение всего головного мозга, как правило, применяется у пациентов с рецидивами МГМ после хирургического лечения или радиохирургии. Тем не менее, имеются сообщения о повторном проведении ОВГМ рецидивов МГМ после ОВГМ в первой линии терапии [31; 41; 56]

В исследовании E. Sadikov [71] проведена оценка повторного ОВГМ у 72 пациентов с интракраниальными рецидивами после ОВГМ в первой линии терапии первично выявленных МГМ. Данные о состоянии пациента после проведения повторного ОВГМ были доступны у 55 из 72 пациентов. У 22 (40%) пациентов отмечалась частичная регрессия метастатических очагов и улучшение симптоматики, у 15 (27%) пациентов - стабилизация болезни. Дальнейшая прогрессия и ухудшение состояния отмечалось у 18 (33%) пациентов. Медиана общей выживаемости после повторного ОВГМ составила 4,1 мес. Подчеркивается, что более длительная выживаемость после повторного ОВГМ была у пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1).

В ретроспективном исследовании William W.Wong [95] представлены

результаты эффективности повторного ОБГМ у пациентов с интракраниальными рецидивами. Медиана общей выживаемости после повторного ОБГМ была 4 мес. (0,25–72). У 23 (27%) пациентов была полная регрессия неврологической симптоматики. У 37 (43%) пациентов отмечалась частичная регрессия неврологической симптоматики и у 25 (30%) пациентов отмечалось либо отсутствие регрессии, либо нарастание неврологической симптоматики. Особенностью данной выборки является высокий процент пациентов (у 78 (91%) из 86) с низким функциональным статусом (по шкале ECOG - 2–3 балла). Повторное ОБГМ способствовало уменьшению симптоматики у большинства пациентов (70%) в данной серии.

В исследовании Son Ch.H. [80] были изучены результаты лечения пациентов с рецидивами МГМ после повторного ОБГМ. Медиана общей выживаемости после повторного ОБГМ была 5,2 мес. Однако медиана общей выживаемости у пациентов со стабилизацией экстракраниальных метастазов составила 19,8 мес. в сравнении 2,5 мес. в группе пациентов с прогрессирующими экстракраниальными метастазами ($p=0,05$). У 80% пациентов отмечалась полная или частичная регрессия неврологических симптомов, а у 20% - без динамики. Учитывая полученные данные, авторы пришли к выводу, что повторное ОБГМ рекомендовано пациентам с контролируемой экстракраниальной болезнью с целью уменьшения неврологической симптоматики.

В представленных сериях исследований у большинства пациентов были диагностированы метастазы рака молочной железы или рака легкого в головной мозг, что оставляет открытым вопрос об эффективности проведения повторного ОБГМ у пациентов с радиорезистентными морфологиями первичных опухолей.

Риск снижения нейрокогнитивных функций, развития лейкоэнцефалопатии возрастает с увеличением подведенной дозы и возрастом пациента. Учитывая данную зависимость, проведение повторного курса облучения всего головного мозга чревато развитием выраженной лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента.

1.7 Радиохирurgia в лечении локальных рецидивов и дистантных метастазов

Радиохирургическое лечение, наряду с хирургическим, является основным методом лечения интракраниальной прогрессии.

К преимуществам радиохирургии можно отнести возможность амбулаторного применения, малоинвазивный характер процедуры и хорошую переносимость пациентами. Также к преимуществу относиться сохранение окружающей ткани нормального мозга за счет резкого градиента дозы радиации по краю опухоли. По этой причине стереотаксическая радиохирurgia является методом выбора для пациентов, которые получили ОВГМ в качестве основного лечения и не могут получить повторное ОВГМ вследствие высокого риска нейротоксичности.

Несмотря на использование стереотаксической радиохирургии при лечении рецидивов МГМ многими центрами, нет публикаций, которые предоставили бы доказательства I или II класса по его использованию. В этом контексте использование повторной радиохирургии представляется строго индивидуализированным методом лечения и во многих случаях представляет собой единственную показанную терапию для пациентов с рецидивом/прогрессированием метастатического заболевания головного мозга.

Показатели общей выживаемости пациентов с МГМ после радиохирургии свидетельствуют о том, что использование радиохирургии как метода лечения рецидивов МГМ (после хирургии/радиохирургии или ОВГМ), является оптимальным выбором лечения [9; 12; 30; 32; 49; 69; 76]

По данным исследования Т. Shuto [76] повторная радиохирurgia по поводу дистантных метастазов была безопасной и эффективной методикой лечения пациентов с наличием до 10 очагов. Медиана общей выживаемости составила 22,4 месяца. Факторами риска низкой общей выживаемости была активная экстракраниальная болезнь, низкий функциональный статус (индекс Карновского 70 и ниже) и мужской пол. Смерть от интракраниальной прогрессии отмечена у 30% пациентов. Подчеркивается, что диагностические и лечебные подходы для

пациентов с дистантными МГМ вероятно, будут такие же, как и у пациентов с первично выявленными МГМ независимо от типа первоначального лечения, что так же было отмечено в других исследованиях [13; 20; 38; 58; 76; 77; 93]

В исследовании K.Nakazaki [61] у 44 пациентов с мелкоклеточным раком легкого проводилась оценка эффективности радиохирургии рецидивов МГМ после ранее проведенного облучения всего головного мозга. Медиана общей выживаемости после радиохирургии составила 5,8 месяцев, а локальный контроль метастатических очагов на сроке 6 месяцев составил 50,0%. Фактором прогноза худшей выживаемости без интракраниальной прогрессии является множественное метастатическое поражение (>5 очагов) и поражение оболочек головного мозга. Неблагоприятным фактором прогноза общей выживаемости были ИК <70, наличие >10 МГМ, диаметр наибольшего очага >20 мм и поражение оболочек головного мозга. Результаты исследования показали, что радиохирургия может быть эффективным вариантом для лечения рецидивов МГМ после ОБГМ у пациентов с МРЛ с ограниченным метастатическим поражением и без лептоменингеальной прогрессии.

В исследование G. Noël [103] оценили эффективность стереотаксической радиохирургии после предшествующего облучения всего головного мозга у 54 пациентов с 97 рецидивирующими МГМ. Медиана наблюдения составила 9 месяцев от радиохирургического лечения. Из 97 повторно облученных метастазов в 5 очагах выявлен рецидив в 4 из них на сроке до 10 мес., а показатели локального контроля на сроках 12 и 24 месяцев составили 91,3 и 84% соответственно, показатели 12 и 24 месячной общей выживаемости составили 31% и 28% соответственно с медианой 7,8 мес. Однофакторный анализ показал, что функциональный статус, класс RPA, радиохирургический индекс (SIR) и длительность интервала между ОБГМ и стереотаксической радиохирургией рецидивов являются значимыми прогностическими факторами для общей и безрецидивной выживаемости. По результатам многофакторного анализа класс RPA и интервал между ОБГМ и РХ были независимыми факторами прогноза общей выживаемости с более длительной выживаемостью в группах RPA I и II, и

указанным интервалом более 14 месяцев.

В исследовании J. Caballero [27] 310 пациентов, с различной морфологией первичного очага, получили радиохирургию на аппарате Гамма-нож по поводу интракраниальной прогрессии (локального рецидива и дистантного метастаза) после ОБГМ. Медиана выживаемости после проведения радиохирургического лечения рецидивов МГМ составила 8,4 месяца. После проведения многофакторного анализа, факторами прогноза ОБ были: возраст, суммарный объем МГМ и интервал времени от ОБГМ до РХ. У пациентов, получавших радиохирургию рецидивов МГМ после ОБГМ, прогностические факторы различаются в зависимости от первичного очага. После многофакторного анализа в группе пациентов с РМЖ благоприятными прогностическими факторами являются возраст менее 50 лет, меньший объем мишени и более длительный интервал между ОБГМ и РХ. При НМРЛ контроль первичного очага и ограниченное метастатическое поражение головного мозга представлено по группам 1, 2–3, 4–6 и ≥ 7 очагов. Для меланомы единственным благоприятным прогностическим фактором оказался меньший общий объем очагов. Медиана общей выживаемости при единичном очаге на момент проведения повторной радиохирургии составила 12 мес. в сравнении с 7,9 месяцами для пациентов с 2 и более МГМ. Подчеркивается, что не было найдено доказательств, указывающих на конкретное число рецидивных очагов, подходящих для проведения повторной радиохирургии.

В исследовании Yomo S. [93] показатель медианы общей выживаемости и локального контроля облученных очагов после радиохирургии составил 8,2 месяца и 76,6% (на сроке 12 мес.). Предписанная радиохирургическая доза ≥ 20 Гр, объем опухоли $\leq 2\text{см}^3$ и метастазы рака молочной железы были независимыми прогностическими факторами хорошего локального контроля опухоли. Предварительные данные проведения радиохирургического лечения локальных рецидивов после радиохирургии или ОБГМ показывают эффективность и безопасность метода, хотя имеется теоретическая опасность увеличения риска радионекроза.

Это исследование подчеркивает эффективность проведения повторной радиохирургии при развитии локальных рецидивов после ранее проведенного облучения всего головного мозга. В литературе нет доказательств в поддержку максимального количества метастазов в головной мозг, подходящего для радиохирургии по поводу интракраниальных рецидивов.

Частота применения повторной радиохирургии интракраниальной прогрессии увеличивается, однако имеется небольшое количество исследований, в большинстве своем ретроспективных, оценивающих эффективность и безопасность повторной радиохирургии ранее облученных очагов [46; 55; 90; 98]

В исследовании К.Кwon [55] 43 (21%) из 204 пациентов получили повторную радиохирургию по поводу локальных рецидивов. Из них 16 (37%) из 43 пациентов получили повторный курс радиохирургии по поводу только локального рецидива, 13 (30%) получили повторную радиохирургию по поводу только дистантных метастазов и 14 (33%) получили повторное радиохирургическое лечение по поводу локальных рецидивов и дистантных метастазов. Медиана выживаемости в группе пациентов, получивших только 1 радиохирургию была 8 месяцев. У пациентов, получавших повторную радиохирургию, медиана общей выживаемости составила 16 (8 месяцев после проведения повторной радиохирургии). Локальный контроль на сроке 6 мес. был достигнут у 90,7% пациентов. Доминирующее прогностическое значение RPA классов так же сохранялось для пациентов с повторной радиохирургией. Симптоматический радионекроз развился у 18,6% пациентов после повторной радиохирургии, а в группе получивших только 1 РХ лечение у 1,5%.

В исследовании W.МсКау [55] у 32 пациентов была проведена повторная радиохирургия по поводу 46 очагов с локальным рецидивом. Медиана дозы радиации при проведении повторной радиохирургии составила 20 Гр (14–22 Гр). Общая выживаемость и локальный контроль на сроке 12 месяцев составили 70% и 79%, соответственно, медиана ОВ не достигнута. В 11 (24%) из 46 очагов, получивших повторную радиохирургию, развился радионекроз. Анализ дозиметрических данных показал, что объем поражения, получающего 40 Гр

(V_{40Gy}), был наиболее прогностическим фактором развития радиационного некроза. При объеме V_{40Gy} равным 0,28 см³, 0,76 см³, 1,60 см³ частота радионекроза составила 10%, 20% и 50% соответственно. Эта серия демонстрирует длительный локальный контроль повторно облученных очагов, хотя показатели радионекроза были значительными. Поскольку объем, получивший 40 Гр (V_{40Gy}), является прогностическим фактором радиационного некроза, ограничение этого значения во время планирования лечения может привести к снижению частоты радиационного некроза. Учитывая полученные данные, авторы рекомендуют применение повторной радиохирургии, как метода лечения локальных рецидивов, а в случае учёта прогностического фактора V_{40Gy} возможно добиться снижения риска развития локального лучевого повреждения.

В исследовании C. Shen [75] 86 (35,9%) из 239 пациентов с первично-выявленными МГМ получили повторную радиохирургию (от 2 до 6 сеансов) по поводу интракраниальных рецидивов после радиохирургии (без ОВГМ). Ограниченное метастатическое поражение (1–3 очага) было у 74,4% пациентов на момент первой радиохирургии и у 71,3% пациентов при второй. Дистантные метастазы развились у 87% пациентов после первой радиохирургии. Медиана общей выживаемости составила 25 месяцев от установления диагноза 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 выявлена интракраниальная прогрессия на момент последнего наблюдения и 26,7% пациентам в итоге было проведено ОВГМ.

В некоторых исследованиях было показано, что показатель медианы общей выживаемости после повторной радиохирургии составил более 1 года [22; 27; 104]

В отдельных сериях исследований средняя выживаемость после проведения повторной радиохирургии была больше, чем после первичной радиохирургии [9]

В исследовании P. Valertmpas [24] рассмотрена целесообразность проведения

повторной радиохирургии у 32 пациентов с локальными рецидивами МГМ. Медиана объема метастатического очага в случае проведения повторной радиохирургии составила 2,5 см³, а медиана предписанной дозы к планируемому объему мишени составила 19 Гр с медианой предписанной изодозы 69%. Одногодичная общая выживаемость составила 61,7%, а одногодичный локальный контроль 79,5%. Результаты исследования показали, что для пациентов с хорошим функциональным статусом, повторный курс радиохирургии по поводу локальных рецидивов МГМ возможен с достаточно хорошим локальным контролем и с приемлемой токсичностью. Общая частота всех радионекрозов составила 16,1%, из них у 12,9% пациентов была токсичность 3–4 степени.

В исследовании В. Terakedis [98] также сообщалось о сходных показателях симптоматических радионекрозов через 6 и 12 месяцев у 11,6% и 16,7% соответственно в когорте из 37 пациентов.

В 2017 году N. Rana [69] в своем исследовании сообщил об общей частоте радионекроза после повторной радиохирургии у 18,8% пациентов. Медиана развития радионекроза после повторной радиохирургии составила 3,9 месяцев. Было отмечено, что более высокая изодоза предписания и большой объем опухоли на этапе проведения первой радиохирургии были связаны с высоким риском развития радионекроза.

В исследовании Н. Gwak [37] у 46 пациентов с рецидивами МГМ после предшествующего ОВГМ проведен анализ ОВ, локального контроля и постлучевых изменений (отек, радионекроз). Острая лучевое повреждение (<1 мес.) была зарегистрирована у 22% пациентов, а подострое/хроническое лучевое повреждение (>6 мес.) - у 21% пациентов. Статистически значимыми факторами, влияющими на общую выживаемость и локальный контроль, были объем облучаемого очага и возраст пациента. Частота острых лучевых повреждений коррелировала с большим размером опухоли (>10 см³), а хроническая токсичность с более высокой кумулятивной дозой.

Первые результаты комбинированного лечения МГМ (радиохирургия с последующей хирургической резекцией) первично выявленных МГМ были

опубликованы Asher в 2014 г. В исследовании были показаны хорошие показатели локального контроля облученных очагов с низким риском лептоменингеальной прогрессии и постлучевых изменений [97].

В аналогичном исследовании Patel с соавторами [67] опубликовали результаты предоперационной радиохирургии 66 пациентов с первично выявленными МГМ. Показатели локального контроля на сроке 24 месяца составили 75,5%. Лептоменингеальная прогрессия и постлучевые изменения зарегистрированы у 3,5% и 5,6% соответственно. Однако, данные исследования представляли результаты комбинированного лечения первично выявленных МГМ. В доступной литературе имеется всего 2 сообщения о возможности применения предоперационной радиохирургии у пациентов с локальными рецидивами после ранее проведенного радиохирургического лечения.

В исследовании, Ветловой Е.Р., опубликованное в 2017 [88], были показаны результаты комбинированного лечения (радиохирургия с последующей хирургической операций) 22 симптоматических МГМ у 19 пациентов. В исследование были включены как первично выявленные очаги, так и локально рецидивирующие очаги после предшествующей радиохирургии. Комбинированное лечение по поводу локального рецидива проведено 8 пациентам (8 очагов). У 5 из них на момент комбинированного лечения локальный рецидив был на фоне радионекроза. Медиана наблюдения составила 6,3 мес. (от 1,5 до 22,9 мес.). Медиана объема очагов составила 14,1 см³ (варьировал от 2,3 до 57,1 см³). Медиана предписанной дозы - 18Гр (диапазон от 12,6 до 24,4 Гр). После радиохирургического лечения последующее хирургическое удаление очага проводили в течение 24–48 часов. Локальный рецидив был выявлен в 2-х (9,1%) из 22 очагов. На момент комбинированного лечения перифокальный отек выявлен в 2-х из 22 очагов локального рецидива; подтвержденный радионекроз развился в 1 (4,5%) очаге, лептоменингеальное поражение наблюдалось у 1 пациента. На момент последнего наблюдения продолжали наблюдаться 17 из 19 пациентов. Из 2-х пациентов один умер в результате экстракраниальной прогрессии болезни, а второй в результате экстра- и интракраниальной прогрессии. Полученные

результаты показали принципиальную возможность применения комбинированного лечения пациентов с локальными рецидивами после радиохирургии.

В другом исследовании Ветловой Е.Р. [105] проведен анализ 25 пациентов с предоперационной стереотаксической радиохирургией с последующей хирургической операций локального рецидива МГМ после предшествующего лучевого лечения. Медиана объема очагов локального рецидива составила 10,1 см³ (диапазон 2,9–59 см³). Медиана дозы облучения составила 19,4 Гр (диапазон 7,3 - 24Гр). Показатель выживаемости на сроке 12 месяцев составила 52% после комбинированного лечения (радиохирургия с последующей хирургической операцией). Локальный рецидив выявлен у 4 пациентов (15%). Симптоматический радионекроз наблюдался у 4 (15%) из 25 пациентов. Интракраниальная прогрессия в виде лептоменингеальной диссеминации у 4 (15%) из 25 пациентов. По результатам данного исследования, комбинированное лечение локально рецидивирующих МГМ обеспечивает хороший локальный контроль, низкий риск развития радионекрозов и лептоменингеальной диссеминации

Учитывая имеющиеся литературные данные роль повторной радиохирургии, как в самостоятельном варианте лечения, так и в рамках комбинированного с хирургической операцией лечения, в отношении обеспечения локального контроля рецидивирующих метастатических очагов в головном мозге остается неопределенной. Имеющиеся в литературе исследования, касающиеся эффективности повторной радиохирургии, относятся к III классу доказательства, которое обеспечено ретроспективными, не сравнительным исследованиям. Показатели общей выживаемости большинства серий исследований свидетельствуют о том, что стратегия применения повторной радиохирургии в случае развития локальных рецидивов вероятно является оптимальным выбором для лечения.

В целом имеющиеся клинические данные свидетельствуют о том, что увеличение общей выживаемости онкологических пациентов сопровождается увеличением частоты рецидивов МГМ после ранее проведенного локального

лечения. В связи с этим необходимы дополнительные данные об эффективности повторной радиохирургии локальных рецидивов как в самостоятельном варианте лечения, так и в рамках комбинированного с хирургической операций лечения. Дефицит клинических данных свидетельствует о том, что уточнение роли повторной радиохирургии в отношении локального контроля и общей выживаемости является актуальной задачей.

Глава 2 Клиническая характеристика пациентов. Методы диагностики и лечения

Исследование проводилось на базе отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. В ретроспективный анализ были включены взрослые пациенты с подтвержденным онкологическим диагнозом: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы (РМЖ), меланома, колоректальный рак (КРР) и рак почки (РП) как источников метастазирования в головной мозг. В исследование были включены пациенты, которым проведена повторная радиохирургия по поводу локального рецидива МГМ. Радиохирургическое лечение проводилось на аппарате «Гамма-нож» (Leksell Gamma Knife) моделей «С» и «Perfection».

2.1 Методика радиохирургии на аппарате Гамма-нож

Аппарат «Гамма-нож» представляет собой аппарат с 192 источниками фотонов (^{60}Co), фиксированных в сферическом защитном кожухе аппарата. Пучки ионизирующего излучения от источников сходятся в едином изоцентре аппарата, с высокой точностью создавая дозовое распределение, имеющее близкую к сфере форму и диаметром по 50%-ой изодозе 4, 8, 14 или 16 мм. Радиохирургическое лечение заключалось в последовательной реализации нескольких этапов.

2.2 Фиксация рамы

Фиксация стереотаксической рамы всем пациентам проводилась в процедурном кабинете с применением местной анестезии. Измерение размера черепа пациента, высоты стоек и выступов винтов стереотаксической рамы производилось 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.

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.

2.3 МРТ исследование и планирование

После фиксации стереотаксической рамы пациенту проводилось МРТ исследование головного мозга. Затем данные МРТ исследований передавались на станцию 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.). На основании общего числа мишеней, их объемов, размеров, близости к критическим структурам назначались краевые дозы и изодозы. Как правило, планирование проводится по 50% изодозе.

2.4 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, множественных метастазах головного мозга), 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.

2.5 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).

2.6 Клиническая характеристика пациентов

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования, согласно которому из информационной базы данных извлечены клинические данные 1624 пациентов, которым проведено радиохирургическое лечение с метастатическим поражением головного мозга. Лечение проводилось в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и в Московском центре «Гамма-нож» в период с апреля 2010 года по декабрь 2020 года. У 325 пациентов выявлены локальные рецидивы метастазов в головном мозге после радиохирургии. Критериями включения в исследование были: пациенты старше 18 лет, которым проведена повторная радиохирургия локальных рецидивов; установленный первичный очаг – источник метастазирования в головной мозг; функциональный статус в соответствии с индексом Карновского не менее 60 баллов и наличие данных клинического и рентгенологического наблюдения после проведения повторной радиохирургии. Согласно критериям исключения, в анализ не включались пациенты с ранее проведенным хирургическим удалением МГМ и облучением всего головного мозга (ОВГМ).

В соответствии с целью исследования в анализ были включены 73 пациента, которым проведена повторная радиохирургия локальных рецидивов метастатических очагов в головном мозге, из которых у 59 пациентов проведена повторная радиохирургия в самостоятельном варианте лечения и у 14 пациентов проведено комбинированное лечение (радиохирургия с последующим хирургическим удалением).

2.6.1 Характеристика пациентов, которым проведена только повторная радиохирurgia

В когорте из 59 пациентов, где проведена только повторная радиохирurgia локальных рецидивов, первичное радиохирургическое лечение было проведено по поводу 323 метастатических очагов, из которых 110 очагов были подвергнуты повторной радиохирургии по поводу локальных рецидивов.

В исследуемой популяции было 10 (21,7%) мужчин и 49 (78,3%) женщин.

Подробная клиническая характеристика пациентов при повторной радиохирургии локальных рецидивов в самостоятельном режиме лечения представлена в таблице 1.

У 20 (33,9%) из 59 пациентов выявлены только локальные рецидивы и у 39 (66,1%) пациентов были как локальные рецидивы, так и дистантные метастазы.

Медиана возраста пациентов на момент проведения повторной радиохирургии составила 53 года (95% доверительный интервал (ДИ) 28–76 лет).

Первичный опухолевый очаг локализовался: в молочной железе – у 29 (49,2 %) пациентов, в легком (немелкоклеточный рак легкого) у 10 (16,9%) пациентов, в почке у 5 (8,5%) пациентов. Меланома и колоректальный рак, как источник метастазирования в головной мозг были у 13 (22%) и 2 (3,4 %) пациентов соответственно.

Все пациенты были обследованы в НМИЦ нейрохирургии им ак. Н.Н. Бурденко с целью оценки интракраниального статуса болезни, которое включало в себя проведение топометрической МРТ головного мозга с введением двойной дозы контраста. Для дифференциальной диагностики локального рецидива и локальных лучевых повреждений в облученном метастатическом очаге применялись перфузионные (СКТ-перфузия и контрастная (DCE и DSC) и бесконтрастная (ASL) МР-перфузии) и радиоизотопные методики (ПЭТ/КТ с ¹⁸F фтордезоксиглюкозой или ПЭТ/КТ с метионином и тирозином).

Функциональный статус пациентов на момент проведения первичного радиохирургического лечения, повторной радиохирургии и на последующих этапах наблюдения оценивался в соответствии с индексом Карновского (ИК).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов при повторной радиохирургии локальных рецидивов в самостоятельном режиме лечения

| | РМЖ | | НМРЛ | | РП | | Меланома | | КРР | | Всего | |
|--|------|-------|------|------|------|------|----------|------|------|-----|-------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Число пациентов | 29 | 49,1 | 10 | 16,9 | 5 | 8,5 | 13 | 22 | 2 | 3,4 | 59 | 100 |
| Пол | | | | | | | | | | | | |
| Женщины | 29 | 100 | 7 | 70 | 4 | 80 | 8 | 61,5 | 1 | 50 | 49 | 78,3 |
| Мужчины | 0 | - | 3 | 30 | 1 | 20 | 5 | 38,5 | 1 | 50 | 10 | 21,7 |
| Возраст | | | | | | | | | | | | |
| ≤50 | 17 | 58,6 | 2 | 20,0 | 0 | 0 | 6 | 46,2 | 0 | 0 | 25 | 42,4 |
| >50 | 12 | 41,4 | 8 | 80,0 | 5 | 100 | 7 | 53,8 | 2 | 100 | 34 | 57,6 |
| Число очагов локальных рецидивов и дистантных метастазов, облученных на 2-й РХ | | | | | | | | | | | | |
| Локальные рецидивы | 50 | 45,4 | 13 | 32,5 | 9 | 52,9 | 35 | 38,5 | 3 | 75 | 110 | 41,0 |
| Дистантные метастазы | 66 | 54,6 | 27 | 67,5 | 8 | 47,1 | 56 | 61,5 | 1 | 25 | 158 | 59,0 |
| Индекс Карновского на момент 2-й РХ | | | | | | | | | | | | |
| ≥80 | 24 | 82,8 | 9 | 90 | 5 | 100 | 12 | 92,3 | 1 | 50 | 51 | 86,4 |
| ≤70 | 5 | 17,2 | 1 | 10 | 0 | 0% | 1 | 7,7 | 1 | 50 | 8 | 14,6 |
| Экстракраниальные метастазы | | | | | | | | | | | | |
| есть | 16 | 55,17 | 4 | 40 | 3 | 60 | 9 | 69,2 | 1 | 50 | 33 | 55,9 |
| нет/нет данных | 13 | 44,8 | 6 | 60 | 2 | 40 | 4 | 30 | 1 | 50 | 26 | 44,1 |
| Число радиохирургических лечений | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 18 | 62 | 6 | 60 | 1 | 20 | 7 | 53,8 | 1 | 50 | 33 | 55,9 |
| ≥3 | 11 | 37,9 | 4 | 40 | 4 | 80 | 6 | 46,1 | 1 | 50 | 26 | 44 |
| Лекарственное лечение | | | | | | | | | | | | |
| Химиотерапия | 14 | 48,3 | 5 | 50 | 1 | 20 | 3 | 23,1 | - | | 23 | 39 |
| Таргетная терапия | 14 | 48,3 | 1 | 10 | 3 | 60 | 7 | 53,8 | - | | 25 | 42,4 |
| Не проводилось | - | | | | | | | | 1 | 50 | 1 | 1,7 |
| нет данных | 1 | 3,4 | 4 | 40 | 1 | 20 | 3 | 23 | 1 | 50 | 10 | 16,9 |

На момент первой радиохирургии у 6 (10,2 %) из 59 пациентов отмечался низкий функциональный статус (ИК 70 баллов и ниже), а у 53 (89,8%) из 59 пациентов ИК был 80 и выше. На момент проведения повторной радиохирургии у 8 (13,6%) пациентов был низкий функциональный статус (ИК 70 и меньше). У 51

(86,4%) пациентов индекс Карновского был 80 больше. При оценке функционального статуса пациента на контрольных осмотрах после проведения радиохирургии отмечается снижение доли пациентов с высоким функциональным статусом до 61,4%.

У 32 (55,9 %) пациентов были выявлены экстракраниальные метастазы. У 27 (44,1%) пациентов данные об экстракраниальном статусе болезни отсутствовали. Противоопухолевое лекарственное лечение (химиотерапия и таргетная терапия) на момент проведения повторной радиохирургии проводилась у 48 (81,3%) пациентов. У 1 (1,7%) пациента противоопухолевая лекарственная терапия не проводилась. У 10 (17%) пациентов данные об объеме проводимого противоопухолевого лекарственного лечения отсутствовали).

Большинство метастатических очагов локализовались в лобной и теменной долях мозга (44 и 20 очагов, соответственно). Максимальные по размеру очаги, с медианой объема 4,24см³, локализовались в теменной доле (Таблица 2). В критически важных структурах (в стволе мозга и базальных ганглиях) располагались шесть очагов.

Таблица 2 - Локализация очагов головном мозге

| | Медиана объема очагов (см ³) | 95% ДИ для медианы объема | Медиана дозы (Гр) | 95% ДИ для медианы дозы | Всего очагов |
|---------------------------------|--|---------------------------|-------------------|-------------------------|--------------|
| Лобные доли | 1,13 | 0,39 - 2,19 | 20 | 20 - 24 | 44 |
| Мозжечок | 1,98 | 0,48 - 5,16 | 20 | 16 - 24 | 15 |
| Теменные доли | 4,24 | 1,3 - 7,18 | 20 | 18 - 21 | 20 |
| Височные доли | 1,07 | 0,31 - 4,49 | 22 | 18 - 24 | 17 |
| Затылочные доли | 0,62 | 0,17 - 1,03 | 22 | 20 - 24 | 10 |
| Ствол мозга и базальные ганглии | 0,94 | 0,19 - 1,68 | 15,5 | 15 - 16 | 4 |

Медиана объема очагов на момент первой радиохирургии составила 0,82 см³ (95% ДИ 0,14–2,4 см³), а на момент повторной радиохирургии - 1,43 см³ (95% ДИ 0,94–2,7 см³). Восемь очагов были с объемом более 10 см³, что потребовало редукции дозы радиации ниже 18 Гр (Таблица 3).

Таблица 3 - Дозиметрические параметры: краевая доза радиохирургии в зависимости от объема очага

| | Число очагов | | Медиана дозы (Гр) | 95% ДИ для медианы дозы |
|---|--------------|------|-------------------|-------------------------|
| | Абс. | % | | |
| $\leq 1 \text{ см}^3$ | 47 | 42,7 | 24 | 22 - 24 |
| $> 1 \text{ см}^3 - \leq 5 \text{ см}^3$ | 36 | 32,7 | 20 | 20 - 24 |
| $> 5 \text{ см}^3 - \leq 10 \text{ см}^3$ | 19 | 17,3 | 18 | 16 - 18 |
| $> 10 \text{ см}^3$ | 8 | 7,3 | 17 | 15 - 18 |

Диапазон краевой дозы радиации при проведении первичной и повторной радиохирургии составил: 12–24 Гр и 15–24 Гр соответственно. Медиана предписанной дозы (краевой дозы) при проведении первичной радиохирургии была 22,0 Гр (95% ДИ 20,0–24,0 Гр), а при повторной радиохирургии - 20,0 Гр (95% ДИ 20,0–22,0 Гр).

2.6.2 Характеристика пациентов с комбинированным лечением (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением)

Среди пациентов с повторной радиохирургией, у 14 пациентов проведено комбинированное лечение (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением) локально рецидивирующих метастатических очагов в головном мозге. В этой подгруппе проведена предоперационная повторная радиохирургия с последующим удалением 14 локально рецидивирующих очагов и радиохирургия 11 новых (дистантных) метастазов в головном мозге.

В анализируемой группе были 13 (92,9%) женщин и 1 (7,1%) мужчина.

Первичный опухолевый очаг локализовался: в молочной железе у 9 (64,4%) пациентов, в легком – 2 (14,3%). Меланома, рак яичника и колоректальный рак – по 1 (7,1%) пациенту соответственно. Противоопухолевую химио- и таргетную терапию получали 3 и 11 пациентов соответственно. На момент проведения предоперационной радиохирургии локального рецидива низкий функциональный

статус (индекс Карновского ≤ 70) был у одного пациента (7%). Экстракраниальные метастазы были выявлены у 9(64,4%) из 14 пациентов.

Клиническая характеристика пациентов комбинированного лечения (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением) представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Клиническая характеристика пациентов комбинированного лечения (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением)

| | РМЖ | | НМРЛ | | РЯ | | Меланома | | КРР | | Всего | |
|---|-----|------|------|------|-----|-----|----------|------|-----|-----|-------|------|
| | Абс | % | Абс | % | Абс | % | Абс | % | Абс | % | Абс | % |
| Число пациентов | 9 | 64,4 | 2 | 14,3 | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 14 | 100 |
| Пол | | | | | | | | | | | | |
| Женщины | 9 | 100 | 1 | 50 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 13 | 92,9 |
| Мужчины | 0 | - | 1 | 50 | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 1 | 7,1 |
| Возраст | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 50 лет | 6 | 43 | 0 | - | 0 | - | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 8 | 57 |
| >50 лет | 3 | 21,4 | 2 | 14,3 | 1 | 7,1 | 0 | - | 0 | - | 6 | 43 |
| Число очагов локальных рецидивов и дистантных метастазов, облученных на 2-й РХ | | | | | | | | | | | | |
| Локальные рецидивы | 9 | 45,5 | 2 | 32,5 | 1 | 52 | 1 | 38,5 | 1 | 75 | 14 | 56,0 |
| Дистантные метастазы | 7 | 63,6 | 1 | 9,1 | 1 | 9,1 | 1 | 9,1 | 1 | 9,1 | 11 | 44,0 |
| Индекс Карновского на момент 2-й РХ | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 80 | 9 | 64,4 | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 1 | 7,1 | 14 | 92,9 |
| ≤ 70 | 0 | - | 1 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | 7,1 |
| Экстракраниальные метастазы | | | | | | | | | | | | |
| есть | 6 | 66,7 | 1 | 50 | 0 | - | 1 | 100 | 1 | 100 | 9 | 55,9 |
| нет/нет данных | 3 | 33,3 | 1 | 50 | 1 | 100 | 0 | - | 0 | - | 5 | 44,1 |
| Лекарственное лечение | | | | | | | | | | | | |
| Химиотерапия | 1 | 33,3 | 0 | - | 1 | 100 | 0 | 1 | 1 | 100 | 3 | 21,4 |
| Таргетная терапия | 8 | 66,7 | 2 | 100 | 0 | - | 1 | 100 | 0 | - | 11 | 78,6 |

Супратенториальное расположение очагов локального рецидива выявлено у 10 (71,4%) пациентов: 5 очагов расположены в теменной доле, 1 очаг в базальных ганглиях и по 2 очага в височной и затылочной долях. Субтенториальное поражение у 4 (28,6%) пациентов. Медиана объема очагов на момент проведения первичного лечения составила 6,8 см³ (95% ДИ 1,3-19,4 см³), а на момент комбинированного лечения локального рецидива - 10,6 см³, (95% ДИ 6,14–18,49 см³). Медиана краевой дозы 20 Гр (95% ДИ 20–22) в зависимости от объема опухоли и локализации в непосредственной близости с критическими структурами. Диапазон краевой дозы радиации при проведении радиохирургии с последующей хирургической операцией составил от 18 до 24 Гр (Таблица 5).

Таблица 5 - Локализация очагов в головном мозге у пациентов комбинированного лечения (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением).

| | Медиана объема очагов (см ³) | 95% ДИ для медианы объема | Медиана краевой дозы (Гр) | 95% ДИ для медианы дозы | Всего очагов |
|---------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| Теменные доли | 8,5 | 3,0-24,9 | 20 | 20-22 | 5 |
| Височные доли | 39,6 | 20,1-59,1 | 18 | 18 | 2 |
| Затылочные доли | 15,75 | 13,2-18,3 | 20 | 18-20 | 2 |
| Мозжечок | 8,5 | 3,0-10 | 20 | 20-22 | 4 |
| Ствол мозга и базальные ганглии | 11,2 | 11,2 | 18 | 18 | 1 |

Всем пациентам в течение 5–48 часов после проведения радиохирургии выполнено хирургическое удаление очага локального рецидива. У 2-х пациентов удаление проведено в день радиохирургии, в течение 20-24 часов хирургическое удаление выполнено у 10 пациентов, а 2 пациентам по прошествии более 24 часов. Микрохирургическое удаление новообразования проведено с использованием ультразвуковой навигации у всех пациентов в самостоятельном режиме или в комбинации с применением нейрофизиологического мониторинга у 5 (35,7%) пациентов и флуорисцентной навигации у 3 (21,4%) пациентов. Использование

мультимодального интраоперационного мониторинга имеет важное значение в снижении развития неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Несмотря на проведенную предоперационную радиохимию дополнительных хирургических сложностей при удалении не наблюдалось. Ухудшения очаговой неврологической симптоматики не отмечалось.

Всем пациентам с целью исключения развития послеоперационных осложнений в течение 24 часов проведена компьютерная томография (КТ) без контрастного усиления. По результатам компьютерной томографии визуализируется зона послеоперационных изменений с наличием ликвора, воздуха и геморрагического пропитывания. В послеоперационном периоде хирургических осложнений не наблюдалось. У всех пациентов заживление раны происходило первичным натяжением, без признаков воспаления и развития отсроченных хирургических осложнений.

2.7 Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ выполнен с помощью программы «MedCalc» (версия 19.6). В исследовании проведена оценка влияния клинических факторов пациентов на локальный рецидив и постлучевые осложнения. после проведения повторной радиохимию.

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 кривых Каплан-Мейера, применялся лог-ранг тест (логарифмический ранговый тест) и тест Chi-квадрат с целью выявления достоверности различий между анализируемыми группами и получением отношения риска (ОР).

Оценка риска смерти и локального рецидива выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Глава 3 Результаты лечения и факторы прогноза локальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения повторной радиохирургии

3.1 Результаты повторной радиохирургии локальных рецидивов в самостоятельном варианте лечения у пациентов с МГМ

В анализ включены результаты повторного радиохирургического лечения, проведенного у 59 пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Из них данные об общей выживаемости доступны у 51 (86,4%) пациента: 30 (59%) пациентов умерли, а 21 (41%) пациент продолжали наблюдаться на момент последнего наблюдения. Общая выживаемость пациентов в анализируемой группе пациентов составила 85,8% и 58,5% на сроке 12 и 24 месяцев соответственно.

Медиана времени от момента проведения первой радиохирургии до даты проведения повторного лечения составила 10,2 месяца. Медиана времени наблюдения от момента проведения повторной радиохирургии до даты последнего наблюдения (или смерти) составила 7,7 месяцев.

Локальные рецидивы после проведения повторной радиохирургии зарегистрированы у 14 (23,7 %) из 59 пациентов. Актуриальная выживаемость пациентов без локального рецидива после проведения повторной радиохирургии на сроке 6 и 12 месяцев составила 95,5% и 83,9 % соответственно.

Дистантные метастазы развились у 26 (44,8%) из 59 пациентов, получивших повторную радиохирургию. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после проведения повторной радиохирургии составила 9,0 месяцев (95% ДИ 6,3–21,7). Общая выживаемость без дистантного метастазирования на сроке 6 и 12 составила 68,7% и 48,5 % соответственно.

3.2 Анализ локальных рецидивов (по очагам)

Из 323 очагов, облученных на первой радиохирургии, локальный рецидив зарегистрирован в 110 очагах, которые были подвергнуты повторной

радиохирургии.

Медиана объема, облученных на повторной радиохирургии, метастатических очагов составила 1,43 см³ (95% ДИ 0,96–2,72), а медианы краевой дозы и изодозы предписания составили 20 Гр (95% ДИ 20–22) и 50% соответственно (Рисунок 1–3).

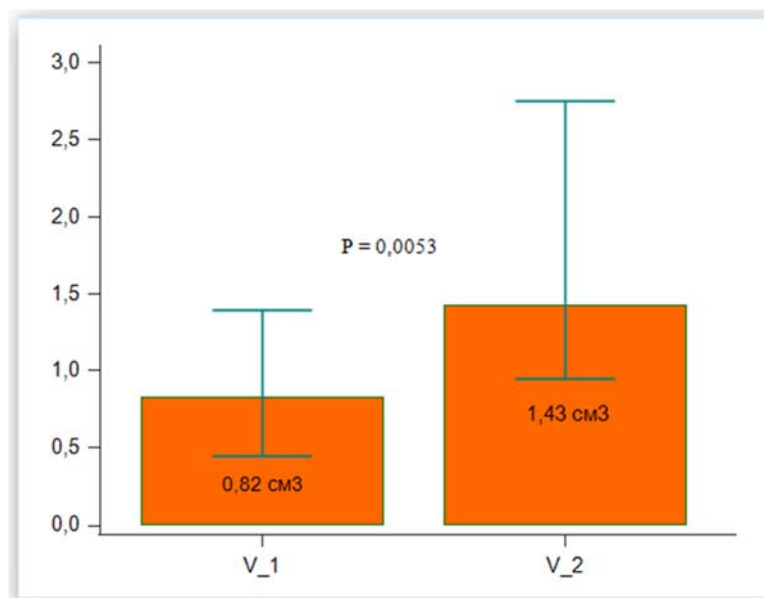


Рисунок 1 - Различие медианы объема облученных очагов на первичной (0,82см³) и повторной радиохирургии (1,43см³). Отмечается увеличение медианы объема на момент повторной радиохирургии локального рецидива МГМ

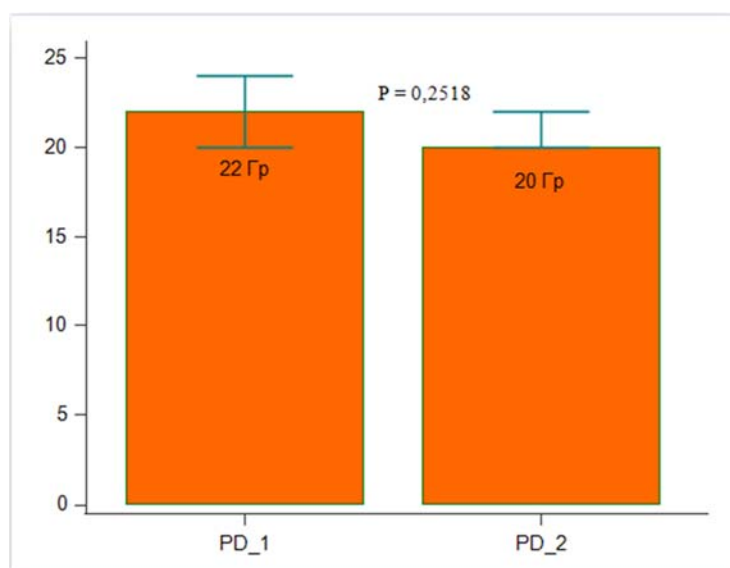


Рисунок 2 - Распределение краевой дозы радиации на момент первичной и повторной радиохирургии. При первичной РХ медиана составила 22Гр. На момент проведения радиохирургии локального рецидива медиана дозы составила 20 Гр

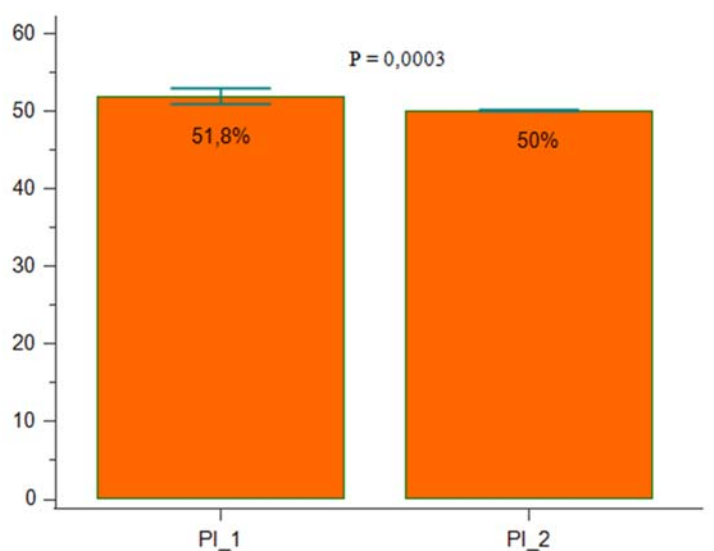


Рисунок 3 - Распределение предписанной изодозы на первичной и повторной радиохирургии. Медианы предписанной изодозы составили 51,8% и 50% соответственно на момент первичной и повторной радиохирургии

Локальный рецидив после проведения повторной радиохирургии зарегистрирован в 18 (16,4%) метастатических очагах. Медиана выживаемости без развития локального рецидива очагов после проведения повторной радиохирургии не достигнута. На сроке 6; 12 месяцев локальный рецидив был зарегистрирован в 4,5% и 16,1% очагов соответственно (Рисунок 4).

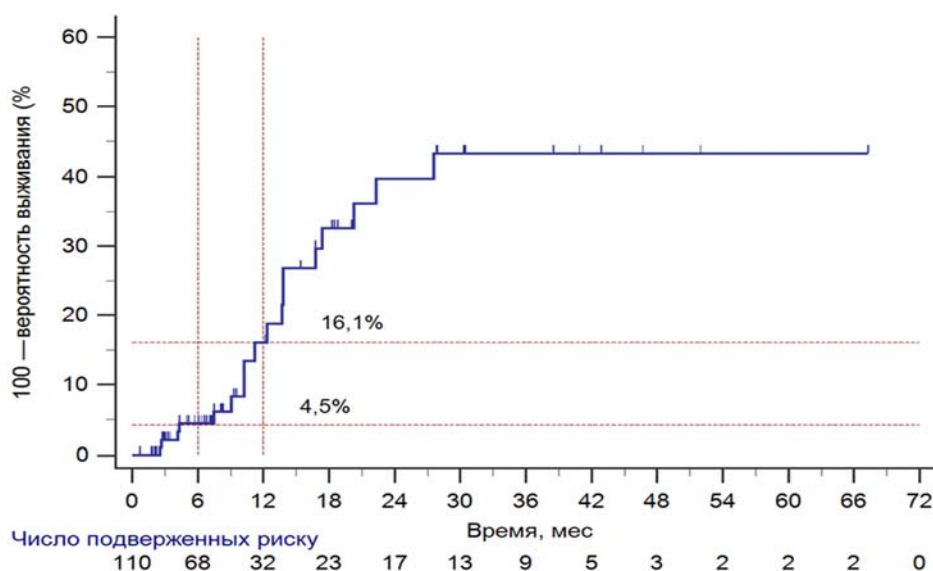


Рисунок 4 - Частота локальных рецидивов (по очагам) после проведения повторной радиохирургии

В исследуемой когорте метастатических очагов с локальным рецидивом

после проведения первой радиохирургии отмечается высокий удельный вес метастазов рака молочной железы (45,5%) и меланомы (31,8%).

По результатам повторной радиохирургии в структуре метастатических очагов с локальным рецидивом сохраняется высокий удельный вес метастазов рака молочной железы (55,6%) и меланомы (22,2%). Однако отмечается увеличение пациентов с локальными рецидивами МГМ рака почки - 16,7%, на момент первой радиохирургии было 9 (8,2%) (Таблица 6).

Таблица 6 - Число локальных рецидивов после проведения 1-й и 2-й радиохирургии

| | Количество очагов на 1-й РХ | Число очагов с локальным рецидивом после 1 РХ | | Число очагов с локальным рецидивом после 2 РХ | |
|----------|-----------------------------|---|------|---|------|
| | | Абс | % | Абс | % |
| РМЖ | 153 | 50 | 45,5 | 10 | 55,6 |
| НМРЛ | 28 | 13 | 11,8 | - | - |
| РП | 27 | 9 | 8,2 | 3 | 16,7 |
| Меланома | 109 | 35 | 31,8 | 4 | 22,2 |
| КРР | 6 | 3 | 2,7 | 1 | 5,5 |
| Всего | 323 | 110 | 34 | 18 | 16,4 |

После проведения повторной радиохирургии из 110 облученных очагов радионекроз зарегистрирован в 31 (28,2%) очаге. Медиана времени наблюдения очагов до развития радионекроза не достигнута. На сроке 6 и 12 месяцев радионекроз развился в 13% и 26,6% очагов соответственно (Рисунок 5).

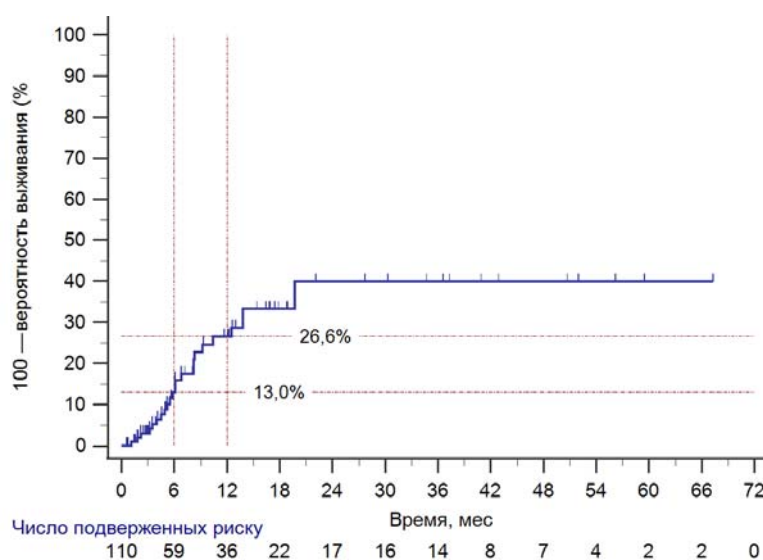


Рисунок 5 - Накопленная частота радионекрозов (по очагам) после проведения повторной радиохирургии

В структуре метастатических очагов с радионекрозом после проведения первой радиохирургии отмечается высокий удельный вес метастазов рака молочной железы - 6 (35,4%) и НМРЛ - 4 (23,5%) очагов из 17 очагов с радионекрозом в целом по группе. Среди очагов с радионекрозом после проведения повторного радиохирургического лечения отмечается высокий удельный вес метастазов в головной мозг рака молочной железы 11 (35,5%) и меланомы 8 (25,8%) из 31 очага с радионекрозом (Таблица 7).

Таблица 7 - Очаги с радионекрозом после проведения 1-й и 2-й радиохирургии

| | Количество очагов на 1-й радиохирургии | Число очагов с радионекрозом после 1-ой радиохирургии | | Число очагов с радионекрозом после 2-ой радиохирургии | |
|----------|--|---|------|---|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % |
| РМЖ | 50 | 6 | 35,3 | 11 | 35,5 |
| НМРЛ | 13 | 4 | 23,5 | 6 | 19,4 |
| РП | 9 | 3 | 17,6 | 4 | 12,9 |
| Меланома | 35 | 3 | 17,6 | 8 | 25,8 |
| КРР | 3 | 1 | 5,9 | 2 | 6,5 |
| Всего | 110 | 17 | 100 | 31 | 100 |

С целью дифференциальной диагностики локального рецидива и постлучевых изменений применялись методики нейровизуализации, включая МРТ головного мозга с контрастированием, перфузионные и радиоизотопные методики. Основным методом дифференциальной диагностики радионекроза/постлучевых изменений было МРТ головного мозга с контрастированием. Перфузионные и радиоизотопные методики применялась в отношении 51,8% и 21,8% метастатических очагов после проведения первичной и повторной радиохирургии соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 - Методики нейровизуализации в дифференциальной диагностике локальных рецидивов и радионекрозов

| Методики нейровизуализации | После первой радиохирургии | | После повторной радиохирургии | |
|----------------------------|----------------------------|------|-------------------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| ASL - перфузия | 2 | 1,9 | - | - |
| ПЭТ с ФДГ | 14 | 12,7 | 5 | 4,6 |
| ПЭТ с метионином | 4 | 3,6 | 1 | 0,9 |
| ПЭТ с холином | 2 | 1,8 | 3 | 2,7 |
| ПЭТ с тирозином | 4 | 3,6 | 2 | 1,8 |
| СКТ перфузия | 31 | 28,2 | 13 | 11,8 |
| МРТ | 53 | 48,2 | 86 | 78,2 |
| Всего | 110 | 100 | 110 | 100 |

3.3 Факторы прогноза локальных рецидивов у пациентов с МГМ после проведения повторной радиохирургии

Оценка прогноза риска локального рецидива после проведения повторной радиохирургии проведена по очагам, используя клинические (тип первичной опухоли) и рентгенологические (объем очага облучаемого локального рецидива) данные, а также с использованием физических параметров облучения (краевая доза радиации, изодоза предписания) и данных гистограммы доза-объем (доза облучения 100% и 99% объемов очага локального рецидива на повторной радиохирургии).

Результаты однофакторного анализа показали, что при проведении повторной радиохирургии объем очага $\leq 1\text{см}^3$ (отношение рисков (ОР) -0,23, 95% ДИ 0,095-0,54, $p=0,0008$), краевая доза $\geq 20\text{Гр}$ (ОР-0,38, 95% ДИ 0,16 - 0,93, $p = 0,034$), доза облучения 99% объема рецидивного очага $\geq 20\text{Гр}$ (ОР-0,15, 95% ДИ 0,056 - 0,43, $p=0,0003$) и доза облучения 100% объема рецидивного очага $\geq 20\text{Гр}$ (ОР-0,33, 95% ДИ 0,14 до 0,79, $p=0,014$) были значимыми факторами прогноза низкого риска развития локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии. Тип первичной опухоли ($p=0,4349$) и изодоза предписания ($p=0,9402$) в однофакторном анализе не показали статистически значимого влияния на прогноз локального рецидива после проведения повторной радиохирургии (Таблица 9).

По данным многофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза низкого риска локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии остался объем облучаемого очага $\leq 1 \text{ см}^3$ (ОР-0,23, 95% ДИ 0,06 до 0,82 $p=0,0241$). Доза облучения 99% объема рецидивного очага $< 20 \text{ Гр}$ была значимым фактором прогноза высокого риска развития локального рецидива (ОР-2,76, 95% ДИ 1,1 до 6,93 $p=0,031$) (Таблица 9).

Таблица 9 - Анализ факторов, влияющих на риск локального рецидива после повторной радиохирургии

| Однофакторный анализ | | | |
|---|------|------------|--------|
| | ОР | 95% ДИ | P |
| Тип опухоли (РМЖ-реф.) | | | |
| НМРЛ | 0,21 | 0,01-18,76 | 0,4349 |
| РП | 1,33 | 0,33-5,40 | |
| КРР | 1,22 | 0,36-4,22 | |
| Меланома | 1,37 | 0,47-4,01 | |
| Объем очага рецидива $\leq 1 \text{ см}^3$ | 0,28 | 0,12-0,65 | 0,003 |
| Изодоза предписания $> 50\%$ | 1,54 | 0,60-3,94 | 0,366 |
| Краевая доза $\geq 20 \text{ Гр}$ | 0,32 | 0,12-0,81 | 0,0166 |
| Доза $\geq 20 \text{ Гр}$ на 100% объема очага рецидива | 0,33 | 0,14-0,799 | 0,014 |
| Доза $\geq 20 \text{ Гр}$ на 99% объема очага рецидива | 0,15 | 0,06-0,43 | 0,0003 |
| Постлучевые изменения на 2 РХ | 2,57 | 1,06-6,23 | 0,036 |
| Многофакторный анализ | | | |
| Объем очага рецидива $\leq 1 \text{ см}^3$ | 0,23 | 0,06-0,82 | 0,0241 |
| Доза $< 20 \text{ Гр}$ на 99% объема очага рецидива | 2,76 | 1,09-6,92 | 0,0306 |

На основании результатов многофакторного анализа создана шкала прогноза повторной радиохирургии локальных рецидивов. Клиническим факторам, в зависимости от их влияния на локальный контроль, по данным многофакторного анализа, присваивались баллы: один балл при наличии одного благоприятного фактора прогноза и ноль баллов при отсутствии благоприятного фактора прогноза

(объема очага $>1 \text{ см}^3$ и доза на 99% объема $<20\text{Гр}$). Максимальные 2 балла присваивались при объеме очага $\leq 1 \text{ см}^3$ и дозы на 99% объема $\geq 20\text{Гр}$. Используя данные о сумме баллов, пациенты распределялись в группы высокого риска (сумма баллов 0–1) и низкого риска (сумма баллов 2), локального рецидива после проведения повторной радиохирургии (Таблица 10).

Таблица 10 - Шкала прогноза локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии

| | Группа низкого риска ЛР | | Группа высокого риска ЛР | |
|---|-------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | $\leq 1 \text{ см}^3$ | $<20\text{Гр}$ | $>1 \text{ см}^3$ | $<20\text{Гр}$ |
| Объем очага | $\leq 1 \text{ см}^3$ | | $>1 \text{ см}^3$ | |
| Доза на 99% объема | $\geq 20\text{Гр}$ | $<20\text{Гр}$ | $\geq 20\text{Гр}$ | $<20\text{Гр}$ |
| Сумма баллов прогноза | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Число очагов | 36 | 17 | 28 | 29 |
| Число очагов с высоким риском ЛР (сумма баллов 0–1) | 74 | | | |
| Число очагов с низким риском ЛР (сумма баллов 2) | 36 | | | |

В соответствии со шкалой прогноза локальный рецидив после проведения повторной радиохирургии выявлен в 2 (5,5%) из 36 очагов в группе с низким риском локального рецидива и в 16 (21,6%) из 74 очагов в группе с высоким риском локального рецидива. Показатели локального контроля метастатических очагов после проведения повторной радиохирургии в группах очагов с высоким и низким риском ЛР представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Локальный контроль очагов после проведения повторной радиохирургии в соответствии со шкалой прогноза

| Баллы прогноза | Число очагов с ЛР | | Число очагов без ЛР | | Всего очагов |
|--|--------------------|-----------|---------------------|------|--------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| 2 балла | 2 | 5,6 | 34 | 94,4 | 36 |
| 0–1 балл | 16 | 21,6 | 58 | 78,4 | 74 |
| Всего очагов | 18 | 16,4 | 92 | 83,6 | 110 |
| Медиана наблюдения очагов без локального рецидива | | | | | |
| | Медиана | | 95% ДИ для медианы | | |
| 2 балла | Не достигнута | | | | |
| 0–1 балл | 22,3 | | 20,04-30,72 | | |
| Актуриальная частота ЛР на разных сроках наблюдения. | | | | | |
| | 2 балла | | 0–1 балл | | |
| 6 мес. | 0,0% | | 6,6% | | |
| 12 мес. | 14,4% | | 16,9% | | |
| 18 мес. | 14,8% | | 41,5% | | |
| Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий) | | | | | |
| Хи-квадрат | 5,7473 | | | | |
| Значимость | 0,0165 | | | | |
| Отношения рисков с 95% доверительным интервалом | | | | | |
| | 0–1 балл | | 2 балла | | |
| 0–1 балл | Рефренное значение | | 0,31 | | |
| 95% Доверительный интервал | | 0,12-0,81 | | | |

Таким образом, создана шкала прогноза локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии, позволяющая распределять пациентов в группы высокого и низкого риска развития локального рецидива.

Ниже представлены клинические наблюдения результатов лечения с учетом баллов.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка И., 72 лет с метастазами Her2-позитивного подтипа РМЖ в головной мозг (Рисунок 5А). Сумма баллов прогноза – 2, группа очагов с низким риском локального рецидива. 28.04.2017 проведена радиохирургия 12 метастатических очагов в головной мозг на аппарате Гамма-нож. По данным

неврологического осмотра выявляется мозжечковая симптоматика с акцентом слева. Индекс Карновского - 90%. При МРТ с контрастным усилением (КУ) через 5 месяцев после радиохирургического лечения отмечается частичный ответ (Рисунок 5Б).

По данным контрольной МРТ головного мозга от 31.08.2018 г. (+16,1 мес. от первой РХ) отмечается увеличение ранее облученного очага в левой гемисфере мозжечка, остальные очаги с частичным или полным ответом (Рисунок 5В). По данным СКТ-перфузии - локальный рецидив. В неврологическом статусе – без очаговой симптоматики. Сохраняется высокий функциональный статус (Индекс Карновского - 90%).

27.09.2018 г. (+17 мес. от первой РХ) проведена повторная радиохирurgia локального рецидива и 3-х дистантных очагов на аппарате «Гамма-нож». Параметры облучения локального рецидива: объем очага- 0,927 см³, доза облучения 99% объема рецидивного очага 24,6 Гр (сумма баллов прогноза – 2, низкий риск локального рецидива) (Рисунок 6).

По данным МРТ 21.09.2019 г. (12 мес. с повторной радиохирургии) сохраняется частичный ответ после повторной радиохирургии очага в левой гемисфере мозжечка (Рисунок 5Г). Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Сохраняется высокий функциональный статус (ИК= 90%).

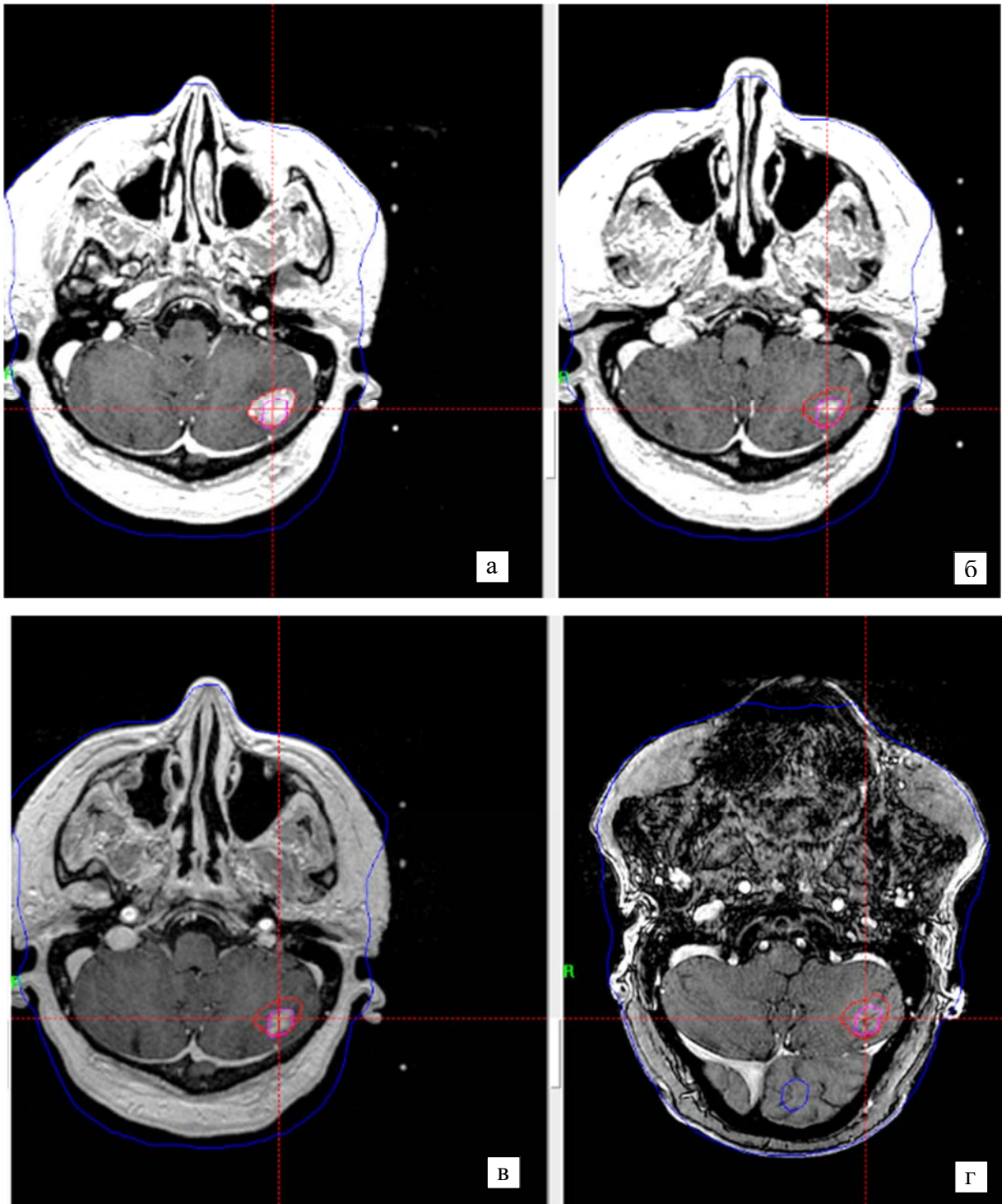


Рисунок 5 – МРТ головного мозга пациентки с метастазом рака молочной железы в левую гемисферу мозжечка: А. – до радиохирургического лечения, Б. - МРТ с КУ через 5 месяцев после радиохирургического лечения – частичный ответ; В. - локальный рецидив через 17 мес. от первичного лечения метастатического очага; Г. - МРТ в динамике через 12 мес. – сохраняется локальный контроль

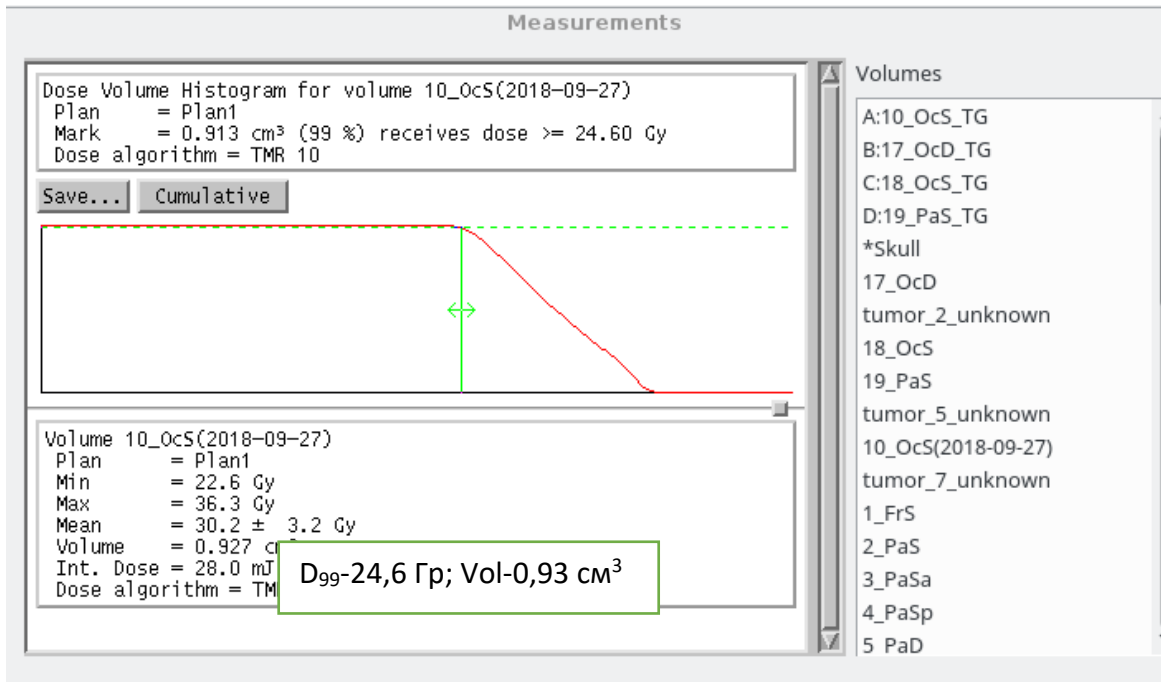


Рисунок 6 - Гистограмма доза-объем при проведении повторного радиохирургического лечения очага в левой гемисфере мозжечка

Клиническое наблюдение 2

Пациент И., 55 лет с метастазами светлоклеточного рака почки в головной мозг (Рисунок 7А-В, 9А). Сумма баллов прогноза – 1, группа очагов с высоким риском локального рецидива / радионекроза. 01.08.2013 г проведена радиохирurgia на аппарате Гамма-нож восьми метастатических очагов в головном мозге. По данным неврологического осмотра выявляются: левополушарная симптоматика (правосторонняя пирамидная недостаточность), элементы моторной афазии и пальцевой агнозии, фокальная эпилепсии. Индекс Карновского – 90%.

Проведена повторная радиохирurgia 2-х очагов локального рецидива.

Локальный рецидив очага в левой лобной доле

При обследовании: 18.03.2015 г (+19,5 мес.) – нарастание неврологической симптоматики: увеличение слабости в правой руке, появление приступов симптоматической эпилепсии. По данным МРТ головного мозга – отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее облученного очага в левой лобной области. По данным ПЭТ-КТ с фтор-холином выявляется локальный рецидив (Рисунок 7Г). Индекс Карновского – 80%.

07.05.2015 г. (+22 мес.) на аппарате Гамма-нож проведена повторная радиохирurgia локально рецидивировавших очага в лобной доле. Объем очага- 4,8 см³, доза, приходящаяся на 99% объема рецидивного очага – 20,6 Гр (сумма баллов прогноза – 1, высокий риск локального рецидива / радионекроза) (Рисунок 8).

14.02.2017 г. (+ 21,3 мес. От повторной радиохирургии) – по данным волюметрического анализа МРТ и ПЭТ-КТ на фоне постлучевых изменений в левой лобной доле установлен локальный рецидив. 06.03.2017 (+ 22 мес. От повторной радиохирургии) – проведена третья радиохирurgia на аппарате «Гамма-нож» (Рисунок 7Д). Параметры облучения рецидивного очага в правой лобной доле: D99-21,2 Гр; Vol-6,6 см³. При дальнейшем наблюдении, через 12 месяцев от 3-й РХ (+52 мес. От первичной РХ) – удовлетворительный локальный контроль с асимптомным радионекрозом очага левой лобной доли).

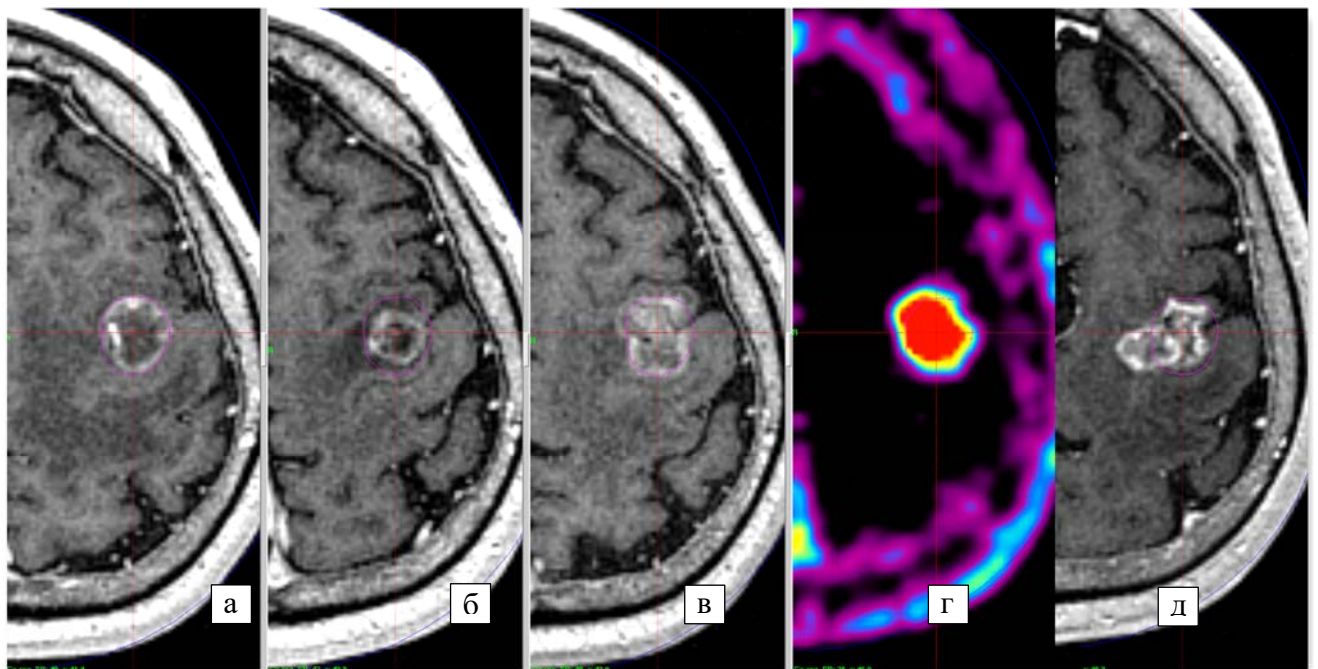


Рисунок 7 – МРТ головного мозга у пациента с метастазом светлоклеточного рака почки в лобную долю левого полушария головного мозга с центральным некрозом и выраженным отеком, проведена радиохирurgia метастатических очагов 01.08.2013 г. на аппарате Гамма-нож (а). На контрольной МРТ головного мозга с КУ через 4 месяца (06.12.2013 г.) определяется уменьшение очага и отека (б). МРТ и ПЭТ/КТ с фтор-холином выявили локальный рецидив через 21 месяц (07.05.2015 г.) и проведена повторная радиохирurgia по отмеченным контурам (в и г). Через еще 22 мес. (06.03.2017 г.) выявлен повторный локальный рецидив с увеличением объема контрастирования и отека (д)

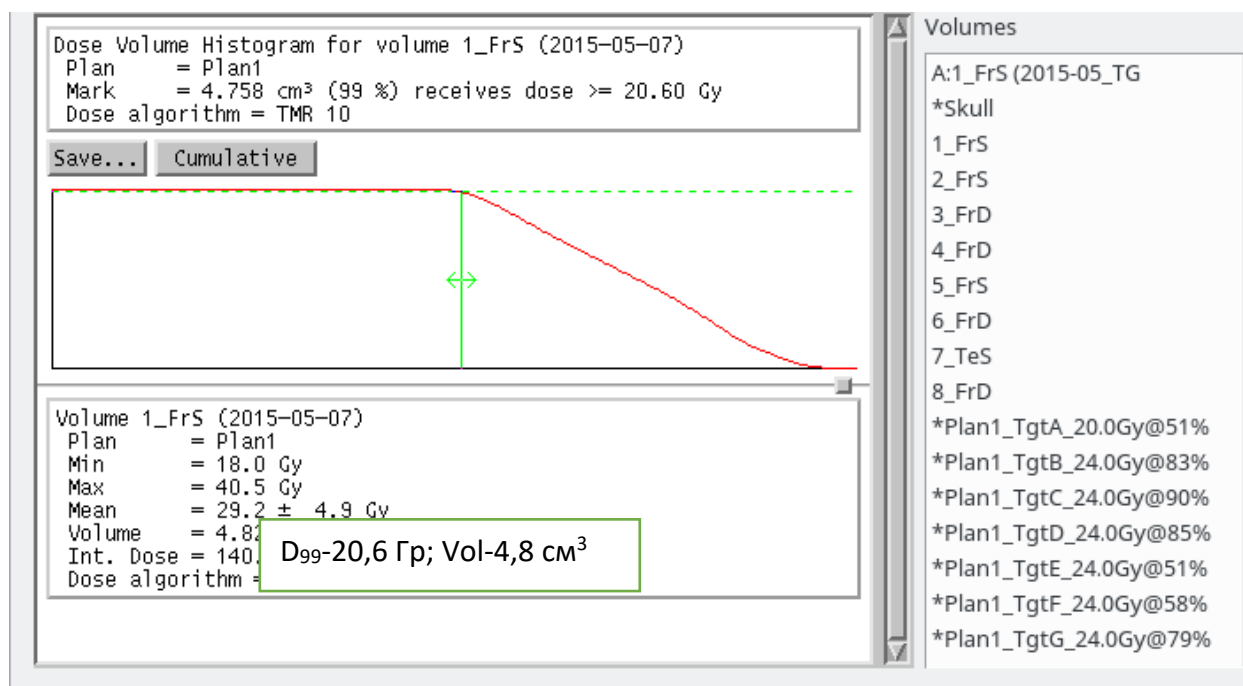


Рисунок 8 – Гистограмма доза-объем при проведении повторного радиохирургического лечения локального рецидива очага в лобной доле левого полушария головного мозга

Локальный рецидив очага в правой лобной доле

При обследовании 25.08.2016 г (+36,8 мес. после 1-й РХ) при анализе данных контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением и ASL-перфузии выявляются характерные признаки локального рецидива в правой лобной доле (Рисунок 9Б).

05.09.2016 г., (+37,2 мес.), проведена повторная радиохирurgia по поводу локального рецидива очага в лобной доле правого полушария головного мозга. Объем очага- 6,6 см³, доза, приходящаяся на 99% объема рецидивного очага - 21,2 Гр (сумма баллов прогноза – 1, высокий риск локального рецидива / радионекроза) (Рисунок 10).

06.03.2017 г. (+6 мес.) По данным МРТ и ПЭТ-КТ с фторэтилтирозином после повторной радиохирургии очага в правой лобной доле визуализируются характерные признаки локального лучевого повреждения (радионекроза) (Рисунок 9В).

Пациенту назначена стероидная терапия.

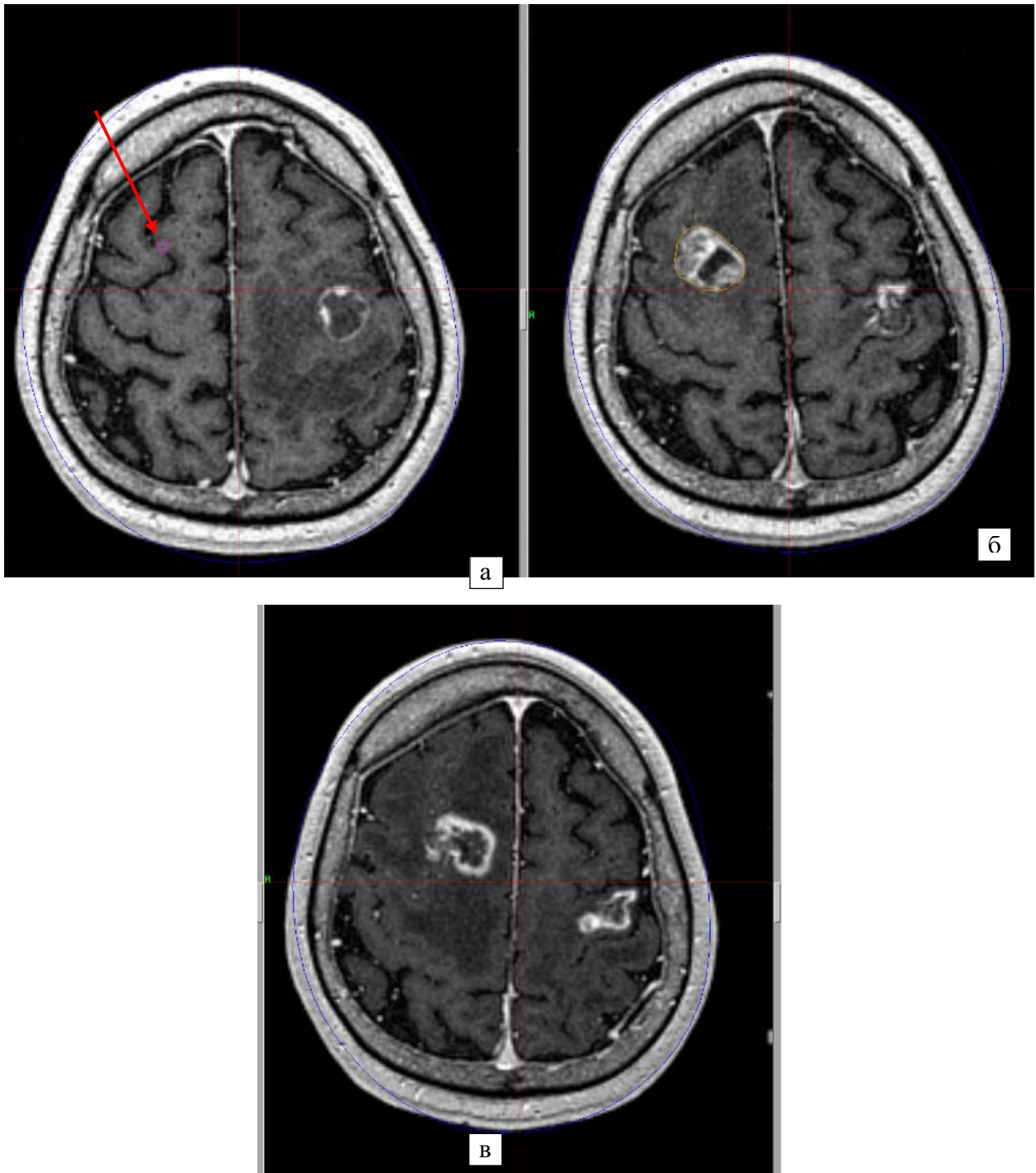


Рисунок 9 - Метастаз светлоклеточного рака почки в лобную долю правого полушария головного мозга без перифокального отека – проведена радиохирurgia по отмеченным контурам (а). Увеличение объема контрастирования с выраженным отеком через 35 мес. (05.09.2016 г.) от радиохирургического лечения. Повторная радиохирurgia локально рецидивирующего МГМ рака почки в правой лобной доле (б). МРТ в динамике через 6 мес. (06.03.2017 г.) выявило нарастание отека и постлучевых изменений (радионекроза) после терапии (в)

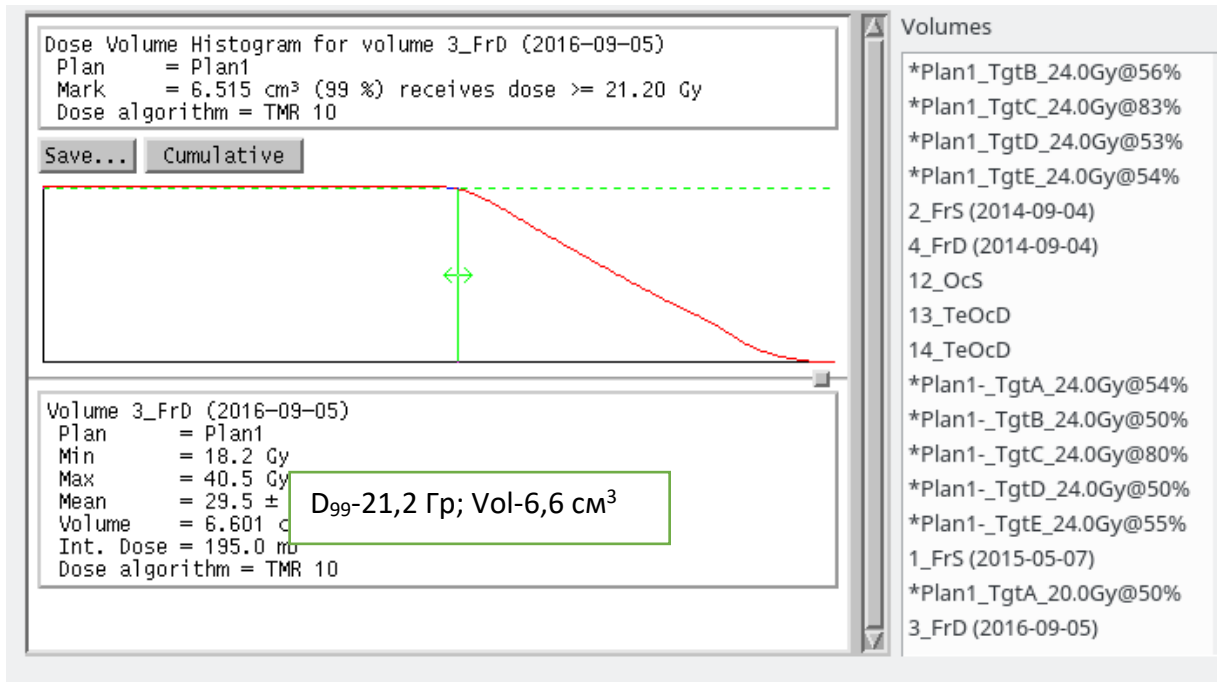


Рисунок 10 - Гистограмма доза-объем при проведении повторной радиохирургии очага в правой лобной доле

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Е., 65 лет с метастазами РМЖ в головной мозг. Сумма баллов прогноза – 0, группа очагов с высоким риском локального рецидива / радионекроза.

11.11.2010 года проведена радиохирургия двух метастазов в головном мозге на аппарате «Гамма-нож»: очага в проекции головки хвостатого ядра левого полушария и очага в проекции головки хвостатого ядра правого полушария (Рисунок 12А). По данным неврологического осмотра, перед проведением первичной радиохирургии, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Индекс Карновского - 90%.

При контрольной МРТ головного мозга через 3 мес. (24.02.2011 г.) выявлено уменьшение объема контрастирования и отека (Рисунок 12Б).

03.06.2011, по данным контрольной МРТ головного мозга с/без контрастного усиления отмечается увеличение метастаза, расположенного в проекции головки хвостатого ядра правого полушария головного мозга с появлением признаков активной специфической ткани по данным СКТ-перфузии (Рисунок 12В). По данным неврологического осмотра, перед проведением повторной радиохирургии,

неврологической симптоматики не выявлено. Индекс Карновского - 90%.

30.06.2011 (+7,6 месяцев) проведена повторная радиохирургия локального рецидива. Параметры облучения: объем очага- 5,375 см³, доза облучения 99% объема рецидивного очага 18,8 Гр (сумма баллов прогноза – 0, высокий риск локального рецидива / радионекроза) (Рисунок 11).

13.07.2012 г. (+20,1 мес. от даты 1-й РХ и +12,5 мес. от даты 2-й РХ) – по данным контрольной МРТ отмечается дальнейшее увеличение очага в головке хвостатого ядра правого полушария головного мозга с признаками активной специфической ткани по данным СКТ-перфузии.

14.08.2012 г., (+ 21,1 мес. от даты 1-й РХ и +13,5 мес. от даты 2-й РХ) проведено третье радиохирургическое лечение очага локального рецидива в головке хвостатого ядра правого полушария головного мозга (Рисунок 12Г).

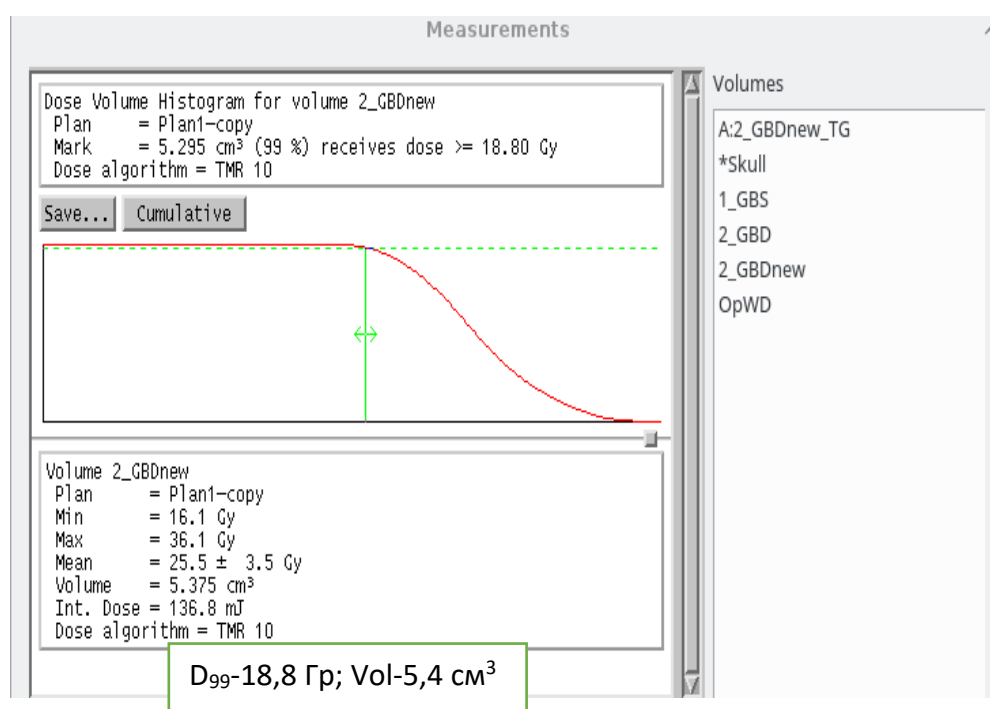


Рисунок 11 - Гистограмма доза-объем при проведении повторного радиохирургического лечения очага в области головки хвостатого ядра правого полушария головного мозга

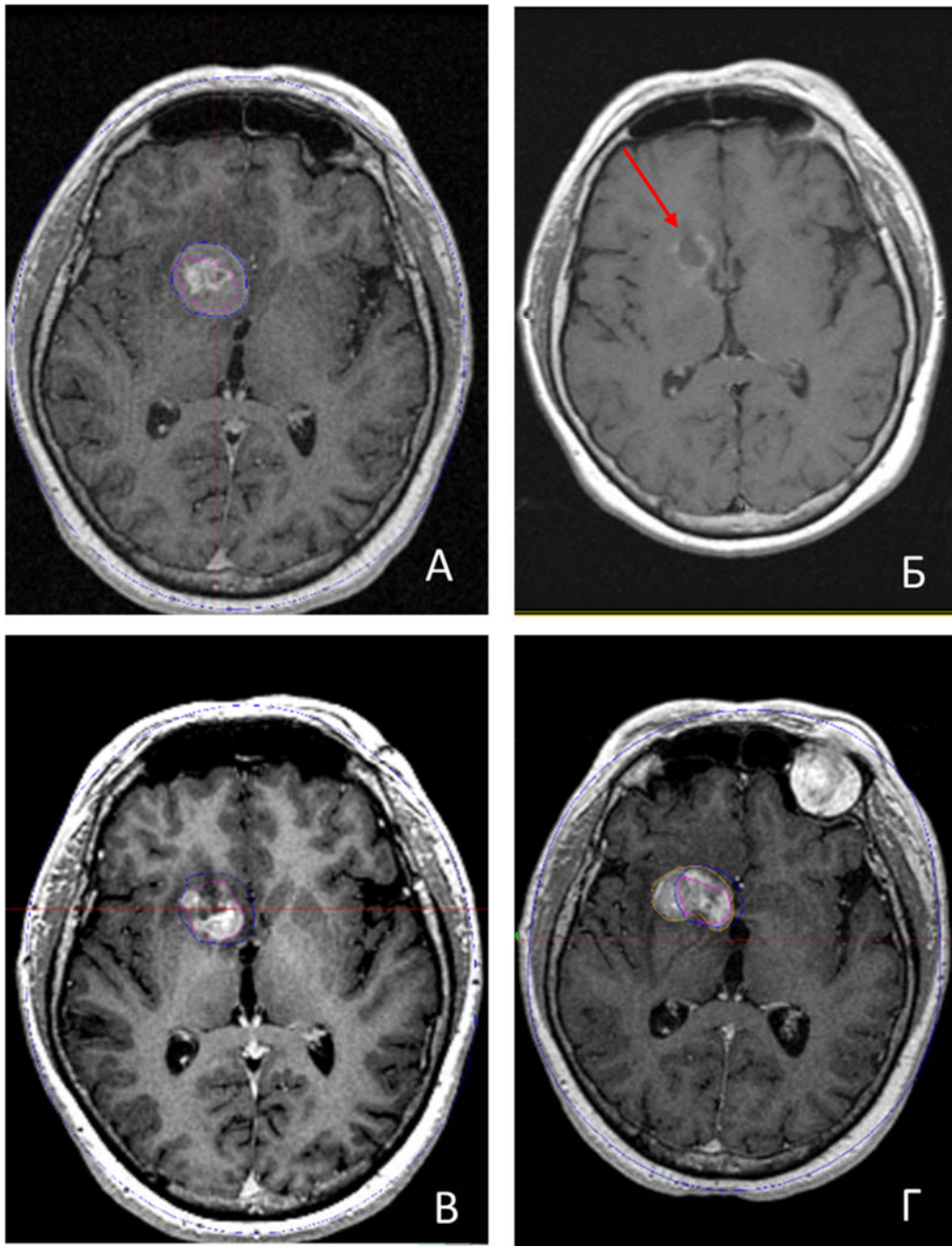


Рисунок 12 – МРТ головного мозга пациента с метастазом рака молочной железы в железу в области головки хвостатого ядра правого полушария головного мозга:
 А. - 11.11.2010 г. проведена радиохирurgia по отмеченным контурам; Б. - при контрольной МРТ через 3 мес. (24.02.2011 г.) выявлено уменьшение объема контрастирования и отека; В. - через 7,6 мес. увеличение очага контрастирования - проведена повторная радиохирurgia (30.06.2011 г.) локально рецидивирующего МГМ; Г. - через 13,5 мес. - локальный рецидив и проведена третья радиохирurgia 14.08.2012 г. по отмеченным контурам

3.4 Постлучевые изменения после проведения повторной радиохирургии

Данные однофакторного анализа показали, что при проведении повторной радиохирургии объем очага локального рецидива (ОР- 0,27, 95% ДИ 0,13-0,54, $p=0,0002$), изодоза предписания (ОР- 0,42, 95% ДИ 0,21-0,84, $p=0,0147$), краевая доза радиации (ОР- 0,27, 95% ДИ 0,13-0,55, $p=0,0003$), доза облучения 100% объема локального рецидива (ОР- 0,29, 95% ДИ 0,14-0,58, $p=0,0005$), доза облучения 99% объема локального рецидива (ОР- 0,21, 95% ДИ 0,09-0,47, $p=0,0001$) и наличие постлучевых изменений после первой радиохирургии (ОР- 0,37, 95% ДИ 0,18-0,75, $p=0,006$) были значимыми факторами прогноза развития постлучевого отека (Таблица 10).

В отношении риска развития радионекроза объем очага рецидива (ОР- 0,37, 95% ДИ 0,1642–0,84, $p=0,02$ и наличие постлучевых изменений после первой радиохирургии (ОР- 0,38, 95% ДИ 0,17–0,89, $p=0,03$) были значимым фактором прогноза его развития.

Изодоза предписания (ОР- 0,63, 95% ДИ 0,28-1,42, $p=0,2666$), краевая доза радиации (ОР- 0,69, 95% ДИ 0,29-1,59, $p=0,3823$), доза облучения 100% объема локального рецидива (ОР- 0,75, 95% ДИ 0,33-1,70, $p=0,4886$) и доза облучения 99% объема локального рецидива (ОР- 1,14, 95% ДИ 0,46-2,82, $p=0,7842$) не были значимыми факторами прогноза развития радионекроза. Тип первичной опухоли также не являлся значимым фактором прогноза ни постлучевого отека ($p=0,0887$), ни радионекроза ($p=0,7789$).

По данным многофакторного анализа только объем очага ≤ 1 см³ локального рецидива был значимым фактором прогноза низкого риска как постлучевого отека (ОР- 0,27, 95% ДИ 0,10–0,73, $p=0,01$) так и радионекроза (ОР- 0,36, 95% ДИ 0,15–0,87, $p=0,0224$) (Таблица 12).

Таблица 12 - Постлучевые изменения в очагах после проведения повторной радиохирургии

| Однофакторный анализ | | | | | | |
|---|------|-----------|--------|-------------|-----------|--------|
| | Отек | | | Радионекроз | | |
| | ОР | 95% ДИ | P | ОР | 95% ДИ | P |
| Тип опухоли (РМЖ-реф*): | | | | | | |
| НМРЛ | 2,45 | 0,82-7,31 | 0,0887 | 0,79 | 0,22-2,84 | 0,7789 |
| РП | 2,49 | 0,84-7,37 | | 0,81 | 0,23-2,87 | |
| КРР | 0,28 | 0,02-5,18 | | | | |
| Меланома | 1,32 | 0,56-3,13 | | 0,57 | 0,21-1,55 | |
| Объем очага рецидива ≤1см3 | 0,27 | 0,13-0,54 | 0,0002 | 0,37 | 0,16-0,84 | 0,0168 |
| Изодоза предписания >50% | 0,42 | 0,21-0,84 | 0,0147 | 0,63 | 0,28-1,42 | 0,2666 |
| Краевая доза >20Гр | 0,27 | 0,13-0,55 | 0,0003 | 0,69 | 0,29-1,59 | 0,3823 |
| Доза >20Гр на 100% объема очага рецидива | 0,29 | 0,14-0,58 | 0,0005 | 0,75 | 0,38-1,7 | 0,4886 |
| Доза >20Гр на 99% объема очага рецидива | 0,21 | 0,09-0,47 | 0,0001 | 1,14 | 0,46-2,82 | 0,7842 |
| Постлучевые изменения на 1 РХ (отсутствуют) | 0,37 | 0,18-0,75 | 0,006 | 0,38 | 0,17-0,89 | 0,0262 |
| Многофакторный анализ | | | | | | |
| | Отек | | | Радионекроз | | |
| Объем очага рецидива ≤1см3 | 0,27 | 0,10-0,73 | 0,01 | 0,36 | 0,15-0,86 | 0,0224 |

Ниже представлен клинический случай повторного радиохирургического лечения локального рецидива крупного очага (объемом 8,85 см³) с последующим развитием радионекроза. Локальный рецидив и радионекроз подтверждены по результатам ПЭТ/КТ с ФЭТ.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка Г., 52 лет, с метастазами меланомы в головной мозг - выявлен единственный метастатического очага в правой лобной доле головного мозга. (Рисунок 13А). Сумма баллов прогноза – 0, группа очагов с высоким риском локального рецидива / радионекроза.

По данным неврологического осмотра выявляется минимальная недостаточность лицевого нерва слева по центральному типу. Индекс Карновского - 90%.

01.07.2014 г проведена радиохирургия одиночного очага на аппарате Гамма-нож.

По данным ПЭТ-КТ от 16.04.2015 г (+9,5 мес.) и МРТ с контрастированием: на фоне локального лучевого повреждения выявляются достоверные признаки локального рецидива. По данным неврологического осмотра сохраняется минимальная недостаточность лицевого нерва по центральному типу, выявляется пирамидная недостаточность в левой стопе. Индекс Карновского - 80%.

30.04.2015 г (+10 мес.) - проведена повторная радиохирургия локального рецидива на аппарате Гамма-нож. Объем очага- 8,85 см³, доза, приходящаяся на 99% объема рецидивного очага – 18,7 Гр (сумма баллов прогноза – 0, высокий риск локального рецидива / радионекроза).

04.07.2015 г. (+ 12,1 мес. от даты 1-й РХ и +2,1 мес. от даты 2-й РХ) - по данным МРТ головного мозга и ПЭТ/КТ с ФЭТ выявляются признаки радионекроза.

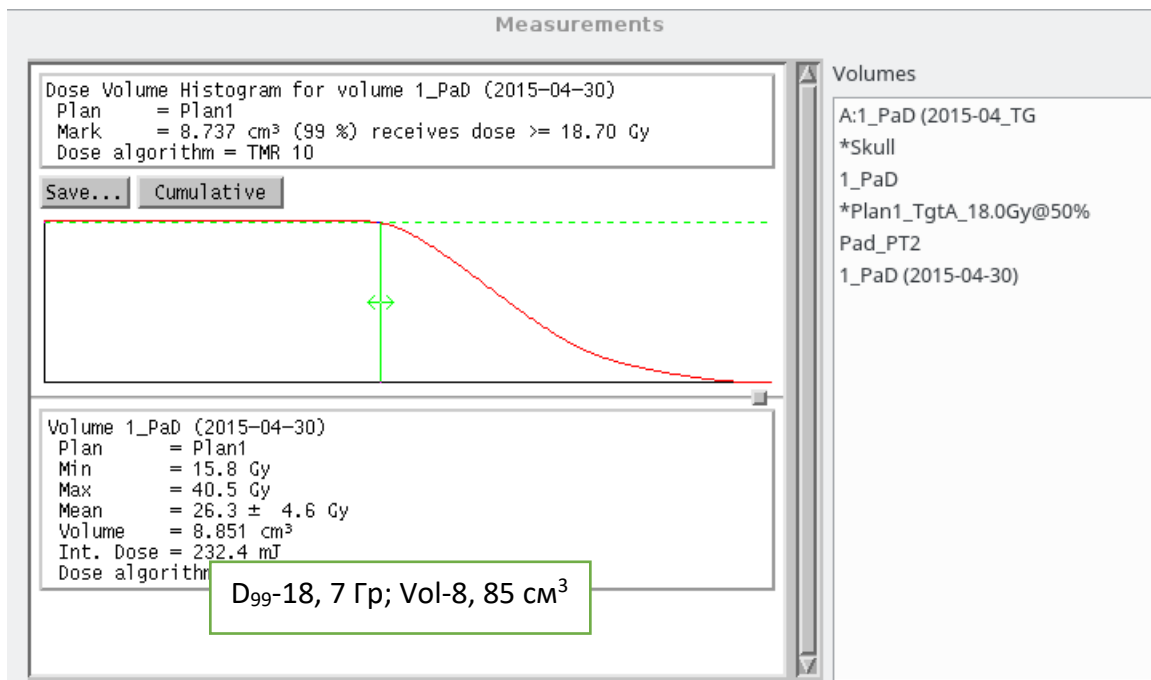


Рисунок 13 - Гистограмма доза-объем при проведении повторного радиохирургического лечения очага в лобной доле правого полушария головного мозга

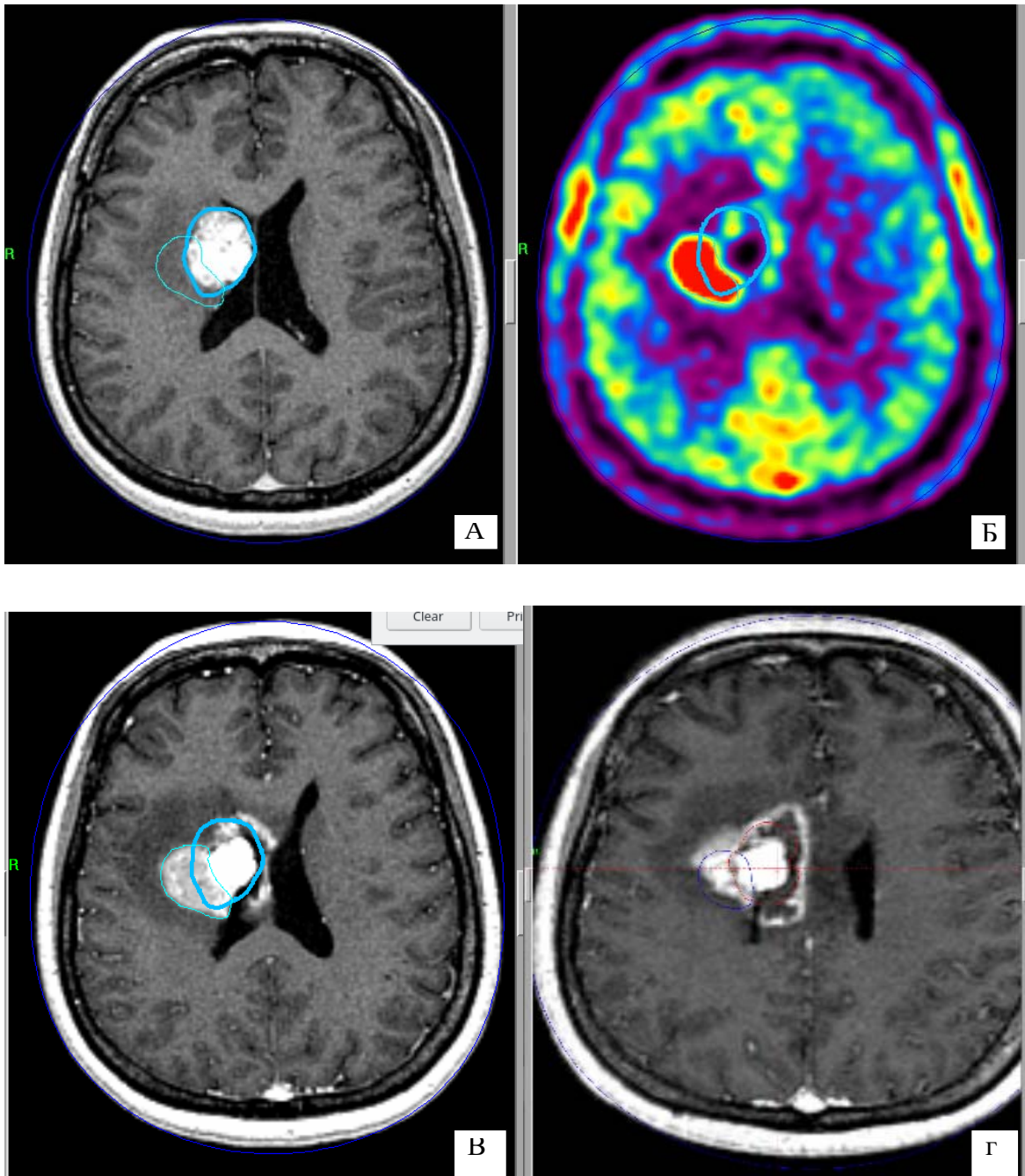


Рисунок 14 – МРТ головного мозга у пациента с метастазом меланомы в лобную долю правого полушария головного мозга: А. - 01.07.2014 г. проведена радиохирurgia; Б и В - по данным МРТ и ПЭТ/КТ с фторэтилтирозином локальный рецидив на фоне радионекроза; Г. - МРТ через 2 месяца после проведения повторной радиохирургии локального рецидива 30.04.2015 (через 10 мес.) - выявлено дальнейшее нарастание характерных признаков радионекроза

3.5 Функциональный и неврологический статус пациентов после проведения повторной радиохирургии

На момент проведения первой радиохирургии высокий (индекс Карновского >70) и низкий функциональный статус (индекс Карновского ≤ 70) был у 53 (89,8%) и 6 (10,2%) пациентов соответственно. У 12 (20,3%) пациентов после проведения первичной радиохирургии было отмечено улучшение функционального статуса (Рисунок 15).

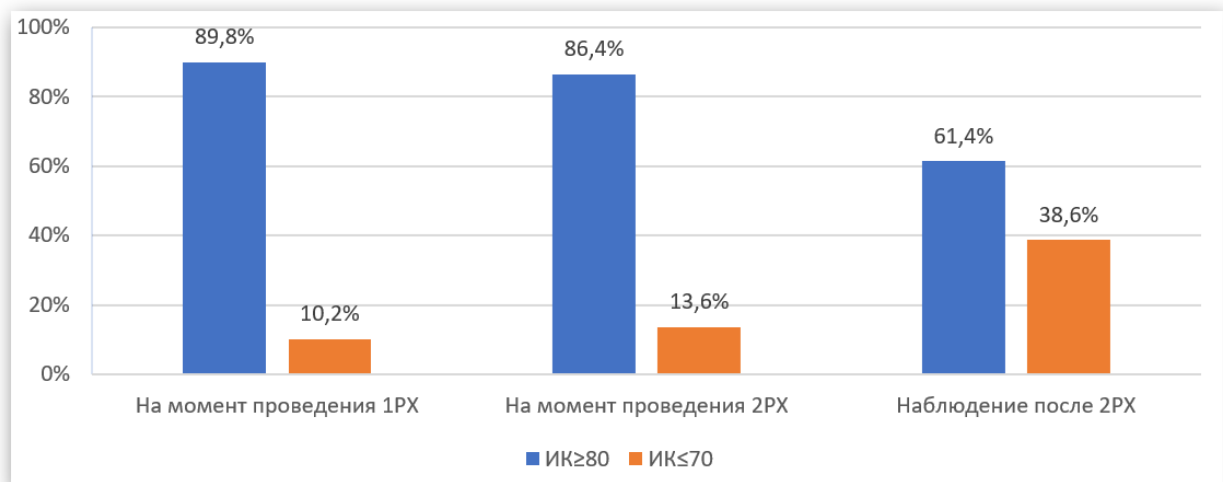


Рисунок 15 - Функциональный статус пациентов на момент проведения первой радиохирургии, на момент проведения повторной радиохирургии и после нее.

На момент проведения повторной радиохирургии низкий и высокий функциональный статус был у 8 (13,6%) и 51 (86,4%) пациентов соответственно.

Данные о функциональном статусе пациентов на момент последнего наблюдения были доступны у 44 пациентов: из них низкий и высокий функциональный статус был у 17 (38,6%) и 27 (61,4%) пациентов. На момент последнего наблюдения отсутствие изменений, улучшение и ухудшение функционального статуса были зарегистрированы у 18 (40,9%), 6 (13,6%) и у 20 (45,5%) пациентов соответственно.

При проведении статистического анализа (Критерий Уилкоксона, парные выборки) не обнаружено статистического различия показателей индекса Карновского у пациентов на момент проведения первичной и повторной радиохирургии ($p = 0,6653$), однако на этапе наблюдения после проведения

повторной радиохирургии у пациентов обнаружено статистически значимое ухудшение функционального статуса ($p = 0,0043$).

Ухудшение функционального статуса пациентов с МГМ после проведения повторной радиохирургии может быть обусловлен дальнейшей интракраниальной прогрессией, прогрессирующими постлучевыми изменениями или экстракраниальной прогрессией болезни. В связи с этим проведен дополнительный статистический анализ влияния интракраниального статуса болезни (локальный рецидив, дистантное метастазирование, постлучевые осложнения) на функциональный статус пациентов после проведения повторной радиохирургии.

Проведенный анализ не показал статистического различия в частоте локальных рецидивов, дистантных метастазов и постлучевых изменений (радионекроз, отек) в группах пациентов с высоким и низким функциональным статусом. Это позволяет сделать вывод о том, что интракраниальный статус болезни не является причиной, ухудшения функционального статуса пациентов после проведения повторной радиохирургии.

Причиной снижения показателей функционального статуса, вероятно, является ухудшение соматического статуса пациентов или экстракраниальная прогрессия болезни (Таблица 13).

Таблица 13 - Динамика функционального статуса пациентов после проведения повторной радиохирургии в зависимости от локального контроля и постлучевых изменений

| | ИК \leq 70 (n=17) | | ИК \geq 80 (n=27) | | P |
|----------------------|---------------------|------|---------------------|------|------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Локальные рецидивы | 7 | 41,2 | 13 | 48,1 | P = 0,9676 |
| Дистантные метастазы | 5 | 29,4 | 9 | 33,3 | P = 0,5695 |
| Радионекрозы | 6 | 35,3 | 6 | 22,2 | P = 0,1801 |

Таким образом, проведение повторной радиохирургии обеспечивает улучшение или сохранение функционального статуса у 54,5% пациентов.

Ухудшение функционального статуса после проведения повторной радиохирургии в большинстве случаев обусловлено экстракраниальными причинами.

Осмотр невролога с описанием неврологической симптоматики при поступлении на этапе первичной радиохирургии был проведен у всех 59 пациентов. Аналогично, на момент проведения повторной радиохирургии данные осмотра невропатолога были доступны у 59 пациентов, а на этапе наблюдения после проведения повторной радиохирургии неврологический осмотр был проведен у 29 (49,2%) из 59 пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 - Динамика неврологического статуса пациентов после проведения повторной радиохирургии

| Симптоматика | На момент проведения 1-й радиохирургии | | На момент проведения 2-й радиохирургии | | На момент наблюдения после проведения 2-й радиохирургии | |
|---|--|------|--|------|---|------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Без очаговой симптоматики | 17 | 28,8 | 25 | 42,4 | 8 | 27,6 |
| Нарушения речи (сенсорная афазия, моторная афазия, персеверации и пр.) | 3 | 5,1 | 4 | 6,9 | 1 | 3,5 |
| Пирамидная симптоматика (гемипарез, тетрапарез, монопарез, парапарез) | 16 | 27,1 | 8 | 13,6 | 9 | 31,0 |
| Экстрапирамидная симптоматика (тремор, миоклонии, хорей, баллизм, гипокинезии) | 1 | 1,7 | 2 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| Мозжечковая симптоматика (нистагм, туловищная атаксия, динамическая атаксия) | 12 | 20,3 | 12 | 20,2 | 6 | 20,7 |
| Симптоматическая эпилепсия (лобная, височная, теменная, затылочная, другая; фокальные и/или вторично-генерализованные приступы) | 7 | 11,9 | 7 | 11,9 | 5 | 17,2 |
| Нарушения ВНД (память, эмоции, мотивация) | 2 | 3,4 | 1 | 1,6 | 0 | 0,0 |
| Болевой синдром (нейропатические боли, гипертензионные головные боли) | 1 | 1,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

На момент проведения повторной радиохирургии у пациентов в неврологическом статусе преобладали: пирамидная симптоматика у 8 (13,6%) пациентов, мозжечковая симптоматика у 12 (20,3%) и симптоматическая эпилепсия у 7 (11,7%) пациентов.

На момент последнего наблюдения улучшение или стабилизация неврологической симптоматики были у 4 (13,8%) и 16 (55,2%) из 29 пациентов соответственно. Ухудшение неврологической симптоматики наблюдалось у 9 (31,0%) пациентов.

Таким образом, стабилизация или улучшение неврологического статуса после проведения повторной радиохирургии наблюдалось у 68,9% пациентов.

3.6 Результаты предоперационной повторной радиохирургии локальных рецидивов, как компонент комбинированного с хирургическим лечением

В анализ включены результаты комбинированного лечения локальных рецидивов, проведенного у 14 пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Всем пациентам проведена предоперационная радиохирургия с последующим хирургическим удалением локально рецидивирующих очагов.

Данные об общей выживаемости были доступны у 13 (92,8%) пациентов, из которых 6 (46%) пациентов умерли, а 7 (54%) пациентов продолжали наблюдаться на момент последнего наблюдения. Общая выживаемость пациентов в анализируемой подгруппе пациентов составила 59,2% на сроке 12 месяцев.

Медиана времени от момента проведения первичной радиотерапии до даты проведения повторной (предоперационной) радиохирургии составила 13,4 месяца. Медиана времени наблюдения от момента проведения радиохирургии с последующим хирургической операцией до даты последнего наблюдения (или смерти) составила 15,4 месяца.

Медиана объема очага локального рецидива на момент проведения радиохирургии с последующим хирургической операцией составила 10,6 см³ (95% ДИ от 6,14–18,49). Локальные рецидивы в послеоперационной полости после проведения комбинированного лечения зарегистрированы у 1 (7,1%) из 14

пациентов. Актуриальная выживаемость пациентов без локального рецидива после проведения радиохирургии с последующим хирургической операцией на сроке 6 месяцев составила 90,0%.

Дистантные метастазы развились у 5 (35,7%) из 14 пациентов, получивших радиохирургию с последующей хирургической операцией. Общая выживаемость без дистантного метастазирования на сроке 12 месяцев составила 73,1%.

Радионекрозы после проведения комбинированного лечения зарегистрированы у 2 (14,3%) из 14 пациентов. Актуриальная выживаемость пациентов без развития радионекроза после проведения комбинированного лечения на сроке 12 месяцев составила 85,1%.

Ниже представлен клинический пример комбинированного лечения с локальным контролем по данным катамнеза.

Клиническое наблюдение 5

Пациентка З., 56 лет, с метастатическим поражением головного мозга тройного негативного РМЖ (Рисунок 17А).

03.12.2014 г. проведено радиотерапевтическое лечение единичного метастатического очага в теменную долю правого полушария головного мозга. Неврологическая симптоматика проявилась приступом утраты сознания с судорогами во всем теле. На момент проведения лучевой терапии неврологическая симптоматика отсутствовала. Индекс Карновского - 90%.

МРТ через 1,5 мес. (13.01.2015 г.) выявило увеличение перифокального отека и центрального некроза (Рисунок 17Б).

По данным контрольной МРТ головного мозга от 12.01.2016 г. (13 мес. от первой РХ) отмечается увеличение ранее облученного очага в теменной доле правого полушария головного мозга. По данным СКТ-перфузии - локальный рецидив. В неврологическом статусе симптоматика поражения зрительного пути в правом полушарии головного мозга по типу левосторонней гомонимной гемианопсии. Сохраняется высокий функциональный статус (Индекс Карновского - 80%).

08.02.2016 г. (14 мес. от первой РХ) проведена повторная радиохирургия локального рецидива (Рисунок 17В). Параметры облучения локального рецидива: объем очага- 24,85 см³, средняя доза облучения очага 18 Гр.

09.02.2016 проведена операция "Удаление метастаза рака из правой теменной области (с использованием УЗ-навигации)" (Рисунок 16А).

При гистологическом исследовании - метастаз рака молочной железы с терапевтически индуцированными изменениями (Рисунок 16Б).

По данным МРТ головного мозга 20.06.2016 г. сохраняется контроль роста после комбинированного лечения (радиохирургия с последующей хирургической операцией) очага в теменной доле правого полушария головного мозга (Рисунок 17Г). Нарастания очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Сохраняется высокий функциональный статус (ИК= 80%).

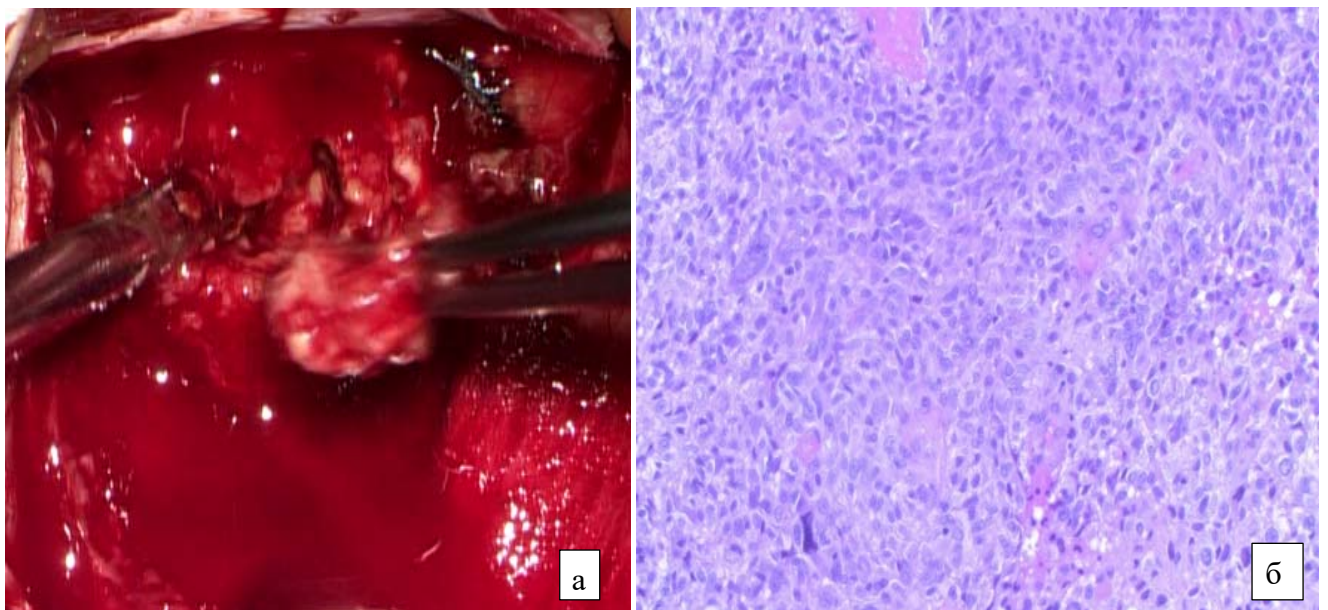


Рисунок 16 – А. - интраоперационная фотография, удаление единым блоком не представлялось возможным ввиду распространения по прилегающей твердой оболочке головного мозга; Б. - прижизненное патологоанатомическое исследование: метастаз рака молочной железы с терапевтически индуцированными изменениями

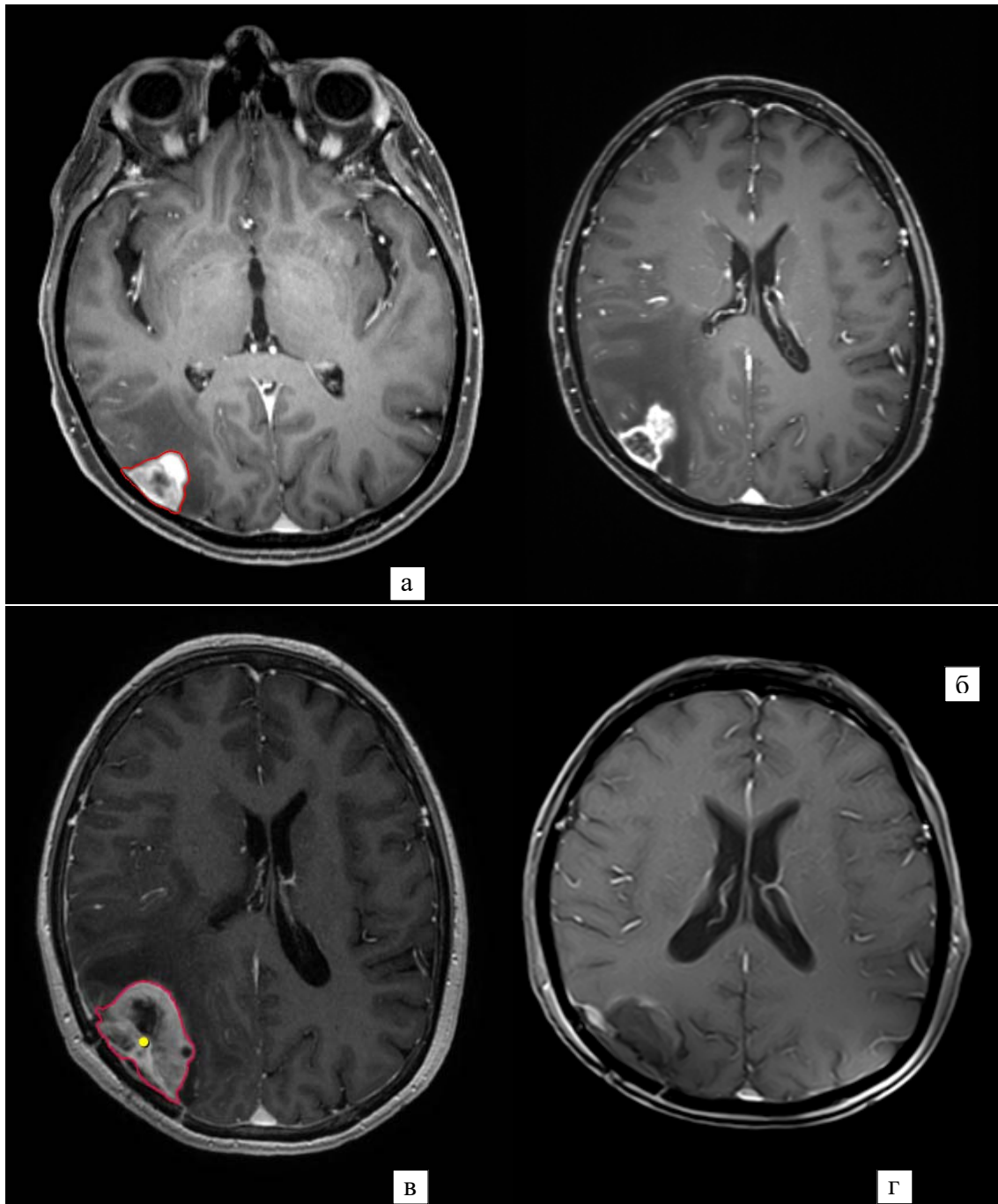


Рисунок 17 – МРТ головного мозга у пациента с метастазом рака молочной железы в железы в теменную долю правого полушария головного мозга: А. – до радиохирургического лечения; Б. - МРТ через 1,5 мес. - выявлено увеличение перифокального отека и центрального некроза; В. – через 14 мес. после первой радиохирουργии выявлено увеличение объема опухоли и отека; Г. – МРТ через 4 месяца, после повторной радиохирουργии и удаления метастаза, послеоперационная полость без остаточного объема и отека

3.7 Функциональный и неврологический статус пациентов после проведения комбинированного лечения (радиохирургии с последующей хирургической операцией)

На момент проведения первичного РХ лечения у всех 14 пациентов был высокий функциональный статус (индекс Карновского >70).

На момент проведения предоперационной радиохирургии локального рецидива низкий функциональный статус (индекс Карновского ≤ 70) был у 1 из 14 пациентов.

При дальнейшем наблюдении низкий функциональный статус (индекс Карновского ≤ 70) установлен у 5 (36%) из 14 пациентов. Ухудшение функционального статуса наблюдалось у 9 пациентов, стабилизация – у 3 и улучшение - у 2.

Ухудшение функционального статуса пациентов с МГМ после проведения повторной радиохирургии может быть обусловлено интракраниальной прогрессией, прогрессирующими постлучевыми изменениями или экстракраниальной прогрессией болезни.

В связи с этим проведен подробный анализ и попытка выявления взаимосвязи динамики функционального статуса с данными МРТ исследований. Среди 9 пациентов с ухудшением функционального статуса локальный рецидив выявлен у 2, дистантное прогрессирование - у 3, а у 4 пациентов ухудшение, вероятнее всего, было связано с экстракраниальным поражением.

Неврологическая симптоматика при поступлении на этапе первичной радиохирургии была у 5 (36%) пациентов с преобладанием общемозговой и мозжечковой симптоматики. На момент проведения комбинированного лечения неврологическая симптоматика была у 10 (71,4%) пациентов. А при дальнейшем наблюдении у 8 (57%) пациентов. При оценке в динамике наблюдается улучшение у 4 (28,6%) пациентов, стабилизация 7 (50%) пациентов и ухудшение у 3 (21,4%) пациентов.

При анализе нарастания неврологической симптоматики у 3 пациентов было выявлено: признаки лептоменингеальной прогрессии с развитием арезорбтивной

гидроцефалии – у 1; локальный рецидив - у 1, дистантное прогрессирование после комбинированного лечения через 6 месяцев – у 1.

Таким образом стабилизация или улучшение неврологического статуса после проведения комбинированного лечения (радиохирургия с последующей хирургической операцией) наблюдалось у 11 (78,6%) из 14 пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) – это гетерогенная группа вторичных интракраниальных новообразований, различных по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения, являющихся следствием гематогенного распространения экстракраниальных злокачественных опухолей в головной мозг. Метастазы в головной мозг – самые распространенные опухоли головного мозга. Их точную частоту сложно оценить, поскольку они не являются частью данных, которые собираются национальными канцер-регистрами [4; 35; 57].

С учетом частоты поражения головного мозга у 10%–17% от всех первично выявленных онкологических пациентов ежегодная частота регистрации пациентов с метастатическим поражением головного мозга в России может находиться в диапазоне от 67 000 до 110 000 случаев [3; 63; 70].

Поскольку количество пациентов с метастазами в головной мозг постоянно увеличивается благодаря ранней диагностике и более эффективным методам системного лечения, ведущим к увеличению продолжительности жизни пациентов, потребность в определении оптимальных вариантов лечения пациентов с локальными рецидивами после стереотаксической радиохирургии становится все более востребованной [34; 83; 84; 86].

Оптимальные варианты лечения рецидивирующих метастазов в головном мозге после проведения первичного локального лечения (радиохирургия, нейрохирургия, ОБГМ) остаются неопределённым. До сих пор не существует доказательств высокого уровня для изменения клинических рекомендаций по лечению локальных рецидивов и дистантных МГМ.

Хирургическое удаление остается эффективным лечебным вариантом, но инвазивный характер и потенциальные операционные риски могут ограничивать показания к данному методу лечения. Часть пациентов с МГМ не подходят для проведения хирургической операций, а удаление очагов не всегда обеспечивает

достаточно высокие показатели локального контроля в самостоятельном варианте лечения с частотой развития локальных рецидивов от 22% до 48% [44; 64; 65; 66; 85; 102]

ОВГМ увеличивает риск последующего нейрокогнитивного ухудшения и ведет к снижению качества жизни пациентов, что имеет особенное значение для пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и хорошим прогнозом общей выживаемости [29; 79; 99]

Кроме того, локальный рецидив после подведения высокой дозы радиации к очагу, обычно следует рассматривать как относительно радиорезистентное образование, поэтому дозы ионизирующего излучения, применяемые при проведении ОВГМ не обеспечивают долгосрочного контроля локально рецидивирующей опухоли.

Было показано, что повторные курсы стереотаксической радиохирургии могут успешно использоваться для лечения новых (дистантных) метастазов в головной мозг после первоначальной радиохирургии с целью исключить или отсрочить проведение ОВГМ [76; 92]

В ретроспективном исследовании результатов повторной радиохирургии у 95 пациентов с 652 МГМ медиана выживаемости составила 11 месяцев, а нежелательные явления наблюдались только у 2% пациентов [76].

Эти обнадеживающие результаты применения радиохирургии и отсутствие эффективных лечебных альтернатив поднимают очевидный вопрос: можно ли безопасно и эффективно использовать повторную радиохирургию для лечения локально рецидивирующих метастазов в головном мозге.

Результаты повторной радиохирургии локально рецидивировавших интракраниальных метастатических очагов

В настоящее время в литературе имеется небольшое количество опубликованных и относительно небольших по выборке ретроспективных исследований результатов повторного радиохирургического лечения пациентов с локально рецидивировавшими очагами (Таблица 15).

Таблица 15 - Выборка ретроспективных исследований результатов повторного радиохирургического лечения пациентов с локально рецидивировавшими очагами

| Автор, год | Кол-во пациентов | Аппарат | Число очагов локального рецидива | Медиана объема очагов на повторной РХ (см ³) | Медиана дозы на повторной РХ - Гр | Локальный контроль на сроке 12 мес. | ОВ на сроке 12 мес. | Радioneкроз | Выживаемость без РН на сроке 12 мес. |
|-----------------------------|------------------|-------------------|----------------------------------|--|---|-------------------------------------|-------------------------|--|--------------------------------------|
| Valermpras et al., 2018 | 31 | РХ (ГН) и ГФ (КН) | 32 | 2,5 | Ме краевой дозы РХ (ГН) - 19 Гр ГФ (КН) - 3-5 фр. До 24 Гр | 79,5% | 61,70% | У 19,4% - пациентов, из них у 16,1% - симптоматический | |
| Rana et al., 2017 | 28 | РХ, ГФ (ЛУЭ) | 32 | 1,35 | 26,5 Гр - РХ 24-30 Гр за 3-5 фракций | 88,3% Ме - 13,6 мес. | 90,60% Ме - 22 мес. | 18,8% очагов | |
| Minniti et al., 2016 | 43 | ГФ (ЛУЭ) | 47 | 12,3 | СОД-21 Гр (3×7) СОД-24 Гр (3×8) | 70% | 37% Ме - 10 мес. | 19% очагов | 66% Ме-8 мес. |
| Koffer P et al, 2017 | 22 | РХ (ГН) | 24 | 3,3 | 15,5 Гр | 61,1% Ме - 10,6 мес. | 37,50% Ме - 8,9 мес. | 16,7% очагов | 90,90% |
| McKay WN et al., 2017 | 32 | РХ (ГН) | 46 | 0,98 | 20 Гр | 79% | 70% | 14 (30%) очагов, из них у 11 (24%) симптоматический | 71% |
| Terakedis et al., 2014 | 37 | РХ (ЛУЭ) | 43 | 1,5 | 18 Гр | 80,6% | Ме - 8,3 мес. | 16% очагов | 83,50% |
| Представленное исследование | 59 | РХ (ГН) | 110 | 1,4 | 20 Гр | 79,7% (по очагам) | 62,30% | 31 (28,1%) очага | 73,40% |

В исследовании G.Minniti [58] сообщили о 43 пациентах с локальными рецидивами и дистантными метастазами, получавших СРТ на линейном ускорителе в режиме гипофракционирования (3 фракции по 7–8 Гр), что обеспечило локальный контроль у 63% пациентов с локальными рецидивами и у 70% пациентов с дистантными метастазами. Примечательно, что общая частота развития радионекроза составила 19% пациентов, из которых у 14% пациентов явления радионекроза были симптоматическими. Важно отметить, что уровень локального контроля был значительно выше для метастазов РМЖ в головной мозг, а функциональный статус значительно влиял на общую выживаемость.

В другой опубликованной серии повторной радиохирургии на линейном ускорителе показатели одногодичной выживаемости и локального контроля составили 90,6% и 88,3% соответственно. Частота радионекроза составила 18,8% [69].

В двух других ретроспективных исследованиях, представлены результаты повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов на аппарате Гамма-нож. В эти исследования были включены 22 и 32 пациента соответственно, которые, во всех случаях, получили радиохирургию на аппарате Гамма-нож. Необходимо отметить, что средняя краевая доза повторной РХ в первом исследовании составляла 15,5 Гр, тогда как во втором – 20 Гр. Возможно, это частично объясняет различие результатов одногодичного показателя локального контроля: 61,1% и 79% соответственно [45; 55].

Эти результаты согласуются с результатами настоящего исследования: локальный контроль МГМ на сроках 6 и 12 мес. был достигнут у 95,5% и 83,9% пациентов соответственно, а показатели общей выживаемости, на сроке 12 и 24 мес., составили 85,8% и 58,5%.

По данным проведенного исследования радионекроз был зарегистрирован в 31 (28,1%) из 110 повторно облученных очагах, при этом одногодичный показатель выживаемости без развития радионекроза составил 73,4%. Подобные показатели выявлены в исследовании МсКау [55], где сообщалось о развитии радионекроза в

14 (30%) из 46 очагов, из которых 11 (24%) очагов обуславливали неврологическую симптоматику. Риск развития радионекроза после проведения повторной радиохирургии был связан с объемом облучения. Фактором прогноза радионекроза в исследовании McKay W.H. [55] был объем очага, получавший за 2 сеанса РХ общую дозу в 40 Гр (V40Gy). У пациентов, у которых доза V40Gy приходилась на объем $\leq 0,28 \text{ см}^3$ была 10% вероятность развития радионекроза, а при объеме $1,6 \text{ см}^3$ вероятность его развития составила уже 50%.

В исследовании Koffer [45], где медиана краевая доза была 15,5 Гр, радионекроз развился только в 16,7% очагов и был одним из самых низких из всех серий исследований.

Литературные данные и результаты данного исследования показывают, что независимо от используемого оборудования, проведение повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов обеспечивает удовлетворительные показатели локального контроля. Что касается постлучевых изменений, то частота радионекроза в представленном исследовании не превышала аналогичные показатели в основных сериях исследований повторной радиохирургии локальных рецидивов.

Факторы прогноза локального рецидива после проведения повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов

В исследованиях Rana N. [69] и WH McKay [55] не выявлены значимые факторы прогноза локального рецидива после проведения повторной радиохирургии.

В исследованиях К-У Kwon [49], P. Koffer [45], J. Moreau [59], P. Valermpas [24] статистически значимым фактором прогноза лучшего локального контроля был объем облученного очага.

В исследовании J. Moreau [42] как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, предшествующее ОБГМ и объем облучаемого очага $\leq 3 \text{ см}^3$ являлись прогностическим фактором хорошего локального контроля.

В представленном исследовании с целью выявления факторов прогноза риска

локального рецидива после проведения повторной радиохирургии, были использованы клинические и рентгенологические данные (тип опухоли и объем очага облучаемого локального рецидива), а также физические параметры облучения (краевая доза радиации, изодоза предписания) и данные гистограммы доза-объем (доза облучения 100% и 99% объема очага локального рецидива на повторной радиохирургии). Необходимо отметить, что в доступной литературе исследований, где оценивали бы влияние показателей гистограммы доза-объем на локальный контроль и постлучевые осложнения после проведения повторной радиохирургии не установлено.

Данные многофакторного анализа результатов, проведенного нами исследования, показали, что статистически значимыми факторами прогноза низкого риска развития локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии являются объем облучаемого очага $\leq 1 \text{ см}^3$ ($p=0,0241$). Доза облучения 99% объема рецидивного очага $\leq 20\text{Гр}$ была значимым фактором прогноза высокого риска локального рецидива ($p=0,031$). Полученные данные позволили разработать шкалу прогноза локальных рецидивов и радионекрозов метастатических очагов после проведения повторной радиохирургии.

В соответствии с баллами прогноза, локальный рецидив повторно облученного метастатического очага был зарегистрирован в 2 из 36 очагах с суммой прогностических баллов 2 и в 16 из 74 очагах с суммой прогностических баллов 0-1. Радионекроз наблюдался в 5 из 36 очагов с суммой прогностических баллов 2 и в 26 из 74 очагах с суммой прогностических баллов 0-1 (Таблица 16).

Таблица 16 - показатели локального рецидива и радионекроза в соответствии со шкалой прогноза ЛР

| Баллы | Число очагов | Радионекроз | Локальный рецидив |
|-------------------|--------------|-------------|-------------------|
| 2 балла | 36 | 5 (13,8%) | 2 (5,5%) |
| 0–1 балл | 74 | 26 (35,1%) | 16 (21,6%) |
| В целом по группе | 110 | 31 (28,1%) | 18 (16,4%) |

Факторы прогноза постлучевых осложнений

Лучевые повреждения является описанным эффектом стереотаксической радиохирургии, которые иногда сопровождаются неврологической симптоматикой.

По данным литературы радионекроз после проведения повторной радиохирургии находится в диапазоне от 12,5% до 36% [24; 42; 59; 69; 98].

В исследовании P.Koffer [45] показана низкая вероятность возникновения радионекроза на сроках 6 и 12 месяцев, которые составляют 9,2% и 9,2%, что вероятнее всего связано с низкой (15,5Гр.) дозой ионизирующего излучения, применяемого при проведении повторной радиохирургии.

В исследовании К-У Kwon [49] симптоматический радионекроз развился у 8 (18,6%) пациентов после повторной радиохирургии локально рецидивировавших очагов.

По литературным данным риск развития радионекроза после проведения повторной радиохирургии был связан с облучаемым объемом. Фактором прогноза радионекроза в исследовании WH, McKay [65] был объем очага, получавший за 2 сеанса РХ общую дозу в 40 Гр ($p=0,003$).

В представленном исследовании, с целью выявления факторов прогноза риска постлучевых изменений (радионекроз) после проведения повторной радиохирургии, использовали клинические и рентгенологические данные (тип опухоли и объем очага облучаемого локального рецидива), а также физические параметры облучения (краевая доза радиации, изодоза предписания) и данные гистограммы доза-объем (доза облучения 100% и 99% объема очага локального рецидива на повторной радиохирургии).

Результаты многофакторного анализа проведенного исследования показали, что статистически значимым факторам низкого риска развития как отека ($p= 0,01$), так и радионекроза ($p= 0,0224$) был объем облученного очага рецидива $\leq 1 \text{ см}^3$.

В группе очагов с объемом $\leq 1 \text{ см}^3$ радионекроз зарегистрирован в 8 (17%) из 47 повторно облученных очагов, а в группе очагов с объемом $>1 \text{ см}^3$ – в 23 (36,5%) из 63 повторно облученных очагов ($p= 0,0159$). Медиана развития радионекроза

составила 13 месяцев в очагах $>1 \text{ см}^3$ и не была достигнута в группе очагов $\leq 1 \text{ см}^3$.

Частота радионекроза в очагах после проведения повторной радиохирургии была выше, чем после проведения первичной радиохирургии: 28,2% и 13,3% соответственно.

Несмотря на то, что частота радионекроза после проведения повторной радиохирургии выше в очагах с наличием явлений радионекроза после проведения 1-ой радиохирургии, значимость фактора наличия радионекроза после 1-ой радиохирургии была подтверждена в статистическом анализе и можно говорить о тенденции к более высокой частоте развития радионекроза в группе очагов с явлениями радионекроза после проведения первой радиохирургии.

Таким образом, проведение повторной радиохирургии сопровождается повышенным по сравнению с первичным радиохирургическим лечением показателями развития радионекроза, что обуславливает необходимость планирования стероидной и противоотечной терапии после проведения повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов.

Результаты комбинированного лечения (повторная радиохирургия с последующей хирургической операцией) локально рецидивировавших интракраниальных метастатических очагов

В настоящее время в доступной литературе удалось найти только одно сообщение о результатах применения предоперационной радиохирургии локальных рецидивов после ранее проведенного радиохирургического лечения [105].

Учитывая небольшое количество клинических данных об эффективности комбинированного лечения (радиохирургия с последующей хирургической операцией) локальных рецидивов, проведено сравнение эффективности повторной радиохирургии в самостоятельном варианте лечения и в комбинации с хирургической операцией.

Необходимо отметить, что в проведенном исследовании медиана объема очагов локального рецидива в группе только радиохирургии была $1,43 \text{ см}^3$ (95% ДИ

0,94–2,7 см³) и была значительно ниже, чем в группе комбинированного лечения 10,6 см³ (95% ДИ 3,0–59,1 см³), ($p = 0,0008$). Учитывая этот факт, в представленном исследовании проведено сравнение эффективности анализируемых лечебных методик в подгруппе пациентов с крупными очагами локальных рецидивов (объем очага 2 см³ и более).

В анализ включены все пациенты группы радиохирургии с последующей хирургической операцией ($n=14$) и 37 пациентов с крупными очагами локального рецидива группы проведения только радиохирургии (всего 51 пациент). Медиана объема очагов локального рецидива на момент проведения повторной радиохирургии составила 6,6 см³ в группе проведения только радиохирургии и 10,6 см³ в группе комбинированного лечения. Различия объемов находились на грани статистического различия ($p = 0,0574$).

В группе проведения только повторной радиохирургии локальные рецидивы зарегистрированы у 16 (43,2%) из 37 пациентов, в сравнении с локальным рецидивом у 1 (7,14%) из 14 пациентов в группе комбинированного лечения. Показатель локальных рецидивов на сроке 12 месяцев в группе проведения только повторной радиохирургии и в группе комбинированного лечения составил 40,5% и 10,2% соответственно ($p=0,0061$) (Рисунок 18).

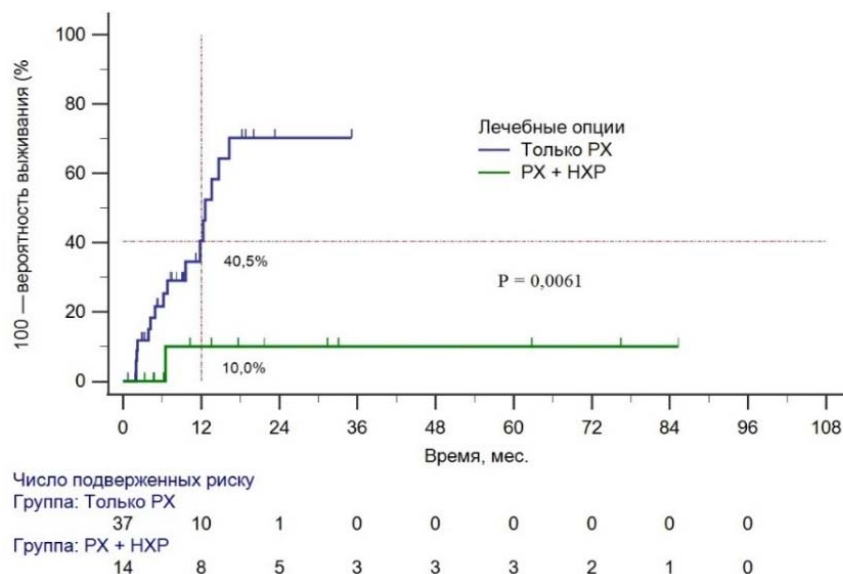


Рисунок 18 - Частота локальных рецидивов в группах после проведения только повторной радиохирургии и комбинированного лечения (повторная радиохирургия с последующей хирургической операцией) (РХ- радиохирургия, НХР – нейрохирургическая операция)

Новые (дистантные) метастатические очаги в группах проведения только повторной радиохирургии и радиохирургии с последующей хирургической операцией развились у 14 (37,8%) из 37 пациентов и у 2 (14,3%) из 14 пациентов соответственно. Частота развития дистантных метастазов на сроке 12 мес. в группах только проведения повторной радиохирургии и радиохирургии с последующей хирургической операцией составила 45,6% и 26,9% соответственно. Несмотря на наличие тренда к более низкой частоте развития дистантных метастазов в группе комбинированного лечения, статистического различия не достигнуто ($p=0,3577$).

В анализируемой группе пациентов данные о постлучевых изменениях доступны у 41 пациента. В группах пациентов с проведением только повторной радиохирургии или радиохирургии с последующей хирургической операцией локального рецидива у 14 (51,8%) из 27 пациентов и у 2 (14,3%) из 14 пациентов соответственно развились явления радионекроза. Частота радионекроза на сроке 12 месяцев составила 54,1% и 24,9% соответственно. Несмотря на наличие тренда к более низкой частоте развития радионекроза в группе комбинированного лечения, статистического различия не достигнуто ($p=0,1030$).

В анализируемой подгруппе пациентов с крупными очагами локального рецидива данные об общей выживаемости были доступны у 43 пациентов. Из них 17 (41,5%) пациентов продолжали наблюдаться на момент последнего наблюдения. В группах пациентов с проведением только повторной радиохирургии и радиохирургии с последующим хирургической операцией умерли 20 (68,9%) из 29 пациентов и 6 (46,1%) из 14 пациентов соответственно. Общая выживаемость на сроке 12 мес. составила 52,8% и 67,7% в группах только повторной радиохирургии и радиохирургии с последующей хирургической операцией соответственно ($p=0,2473$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали преимущество радиохирургии с последующей хирургической операцией крупных очагов локального рецидива с точки зрения обеспечения локального контроля очагов рецидива при сопоставимости показателей радионекроза, общей

выживаемости и частоты дистантных метастазов с группой проведения только повторной радиохирургии.

В исследовании Е.Р. Ветловой [105] представлены результаты предоперационной радиохирургии первично выявленных и локально рецидивирующих, после проведения стереотаксической радиотерапии, метастатических очагов. В исследование включены 25 пациентов с медианой объема очага локального рецидива $10,1 \text{ см}^3$. Локальные рецидивы, дистантные метастазы развились у 15% и 48% пациентов соответственно. Общая выживаемость пациентов на сроке 12 месяцев составила 52%. Результаты представленного исследования сравнимы с результатами исследования Е.Р. Ветловой.

Таким образом, комбинированное лечение (радиохирургия с последующим удалением) является оптимальной стратегией лечения крупных, локально рецидивирующих метастатических очагов.

Алгоритм принятия лечебных решений у пациентов с локальными рецидивами после проведения радиохирургического лечения.

Результаты представленного исследования показали выраженную гетерогенность повторно облученных очагов в отношении показателей локального контроля и частоты развития радионекроза и наличие сильной корреляционной зависимости между объемом очага и дозой радиации, приходящейся на 99% объема повторно облученного очага (Рисунок 19).

В соответствии с баллами шкалы прогноза локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии локально рецидивирующих очагов можно выделить три области:

- группа очагов с низким риском локальных рецидивов и радионекроза (наличие объема $\leq 1 \text{ см}^3$ и $D_{99} \geq 20 \text{ Гр}$): 36 очагов с частотой локальных рецидивов и радионекроза 5,5% и 13,8% соответственно;

- группа очагов промежуточного риска локальных рецидивов и радионекроза (наличие только одного из факторов: или объема $\leq 1 \text{ см}^3$, или $D_{99} \geq 20 \text{ Гр}$): 45 очагов с частотой локальных рецидивов и радионекроза 13,3% и 33,3% соответственно;

- группа очагов высокого риска локальных рецидивов и радионекроза (отсутствие обоих факторов: и объема ≤ 1 см³, и $D_{99} \geq 20$ Гр): 29 очагов с частотой локальных рецидивов и радионекроза 34,5% и 38% соответственно.

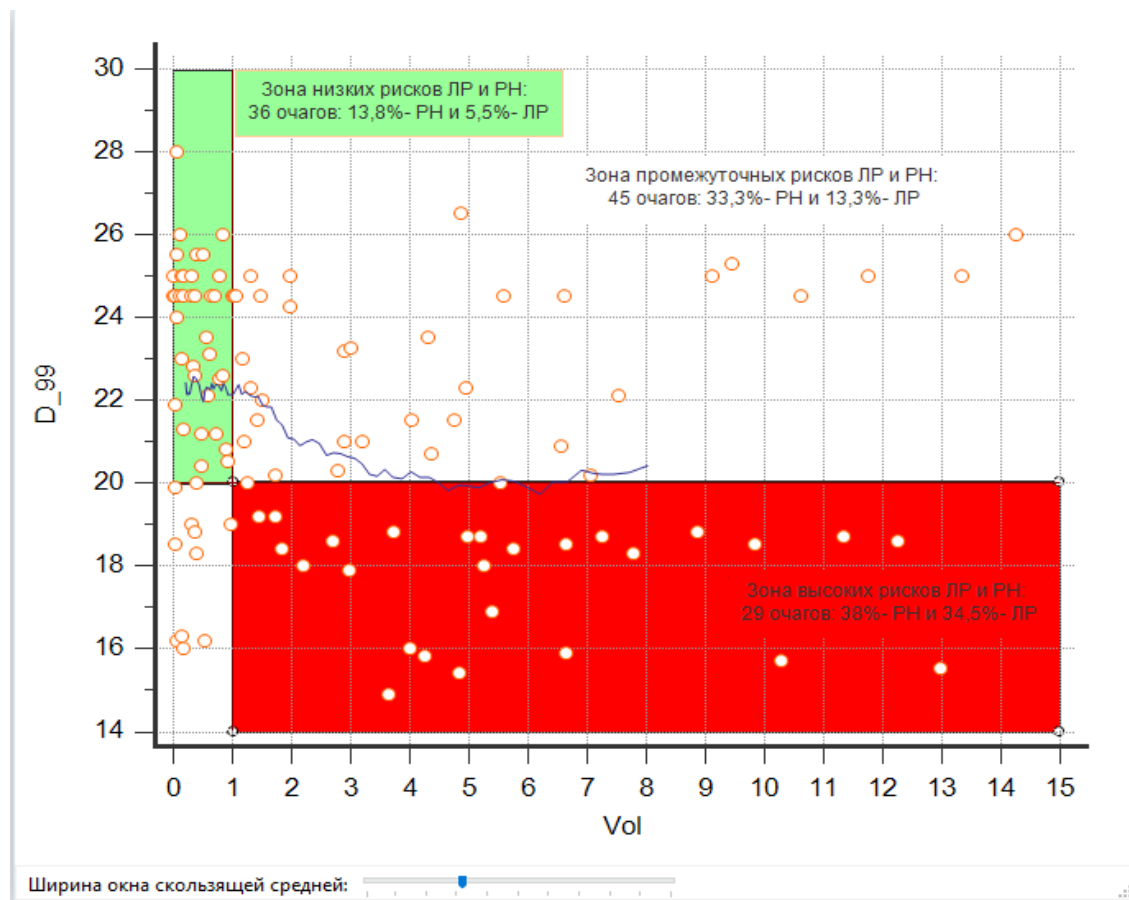


Рисунок 19 - Корреляционный анализ (объем-доза) облученных очагов

Проведение повторной радиохирургии в группе очагов промежуточного и высокого риска не обеспечивает ни высоких показателей локального контроля, ни низкого риска постлучевых изменений, что определяет повторную радиохирургию в этой клинической ситуации как не эффективную лечебную стратегию.

Таким образом проведение повторной радиохирургии позволяет достичь высокого локального контроля в 36 (32,7%) из 110 очагов, в которых сумма баллов по шкале прогноза составляет 2 балла. В остальных 74 (67,3%) из 110 очагов, в которых сумма баллов не превышает 1 балла, проведение повторной радиохирургии сопровождается высоким риском развития локального рецидива и/или и радионекроза.

Эти данные позволили создать шкалу прогноза локальных рецидивов после

проведения повторной радиохирургии и распределить очаги в группы с низким риском развития локального рецидива и радионекроза и в группу с высоким риском развития локального рецидива и/или радионекроза (Рисунок 20).

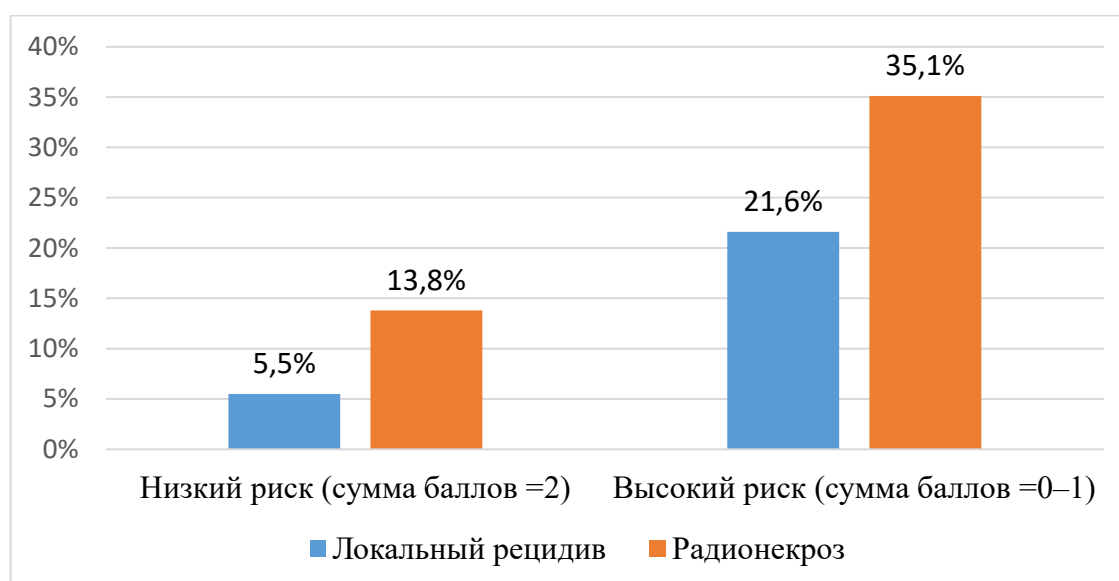


Рисунок 20 - Частота локальных рецидивов и радионекроза после проведения повторной радиохирургии в зависимости от суммы баллов прогноза

При наличии увеличивающихся очагов после проведения первой радиохирургии и подозрении на наличие локального рецидива оптимальной диагностической стратегией является проведение перфузионных методик рентгенологического исследования (СКТ-перфузия и контрастная (DCE и DSC) и бесконтрастная (ASL) МР-перфузии) или ПЭТ исследования с тирозином или метионином).

При подтверждении локального рецидива для проведения повторной радиохирургии в самостоятельном режиме отбираются очаги с объемом $\leq 1 \text{ см}^3$, где радиохирургия может быть оптимальной лечебной стратегией, при условии, что доза, приходящаяся на 99% объема очага, будет $\geq 20 \text{ Гр}$.

Во всех остальных очагах, которые не соответствуют указанным критериям, возможной оптимальной стратегией будет хирургическое лечение в комбинации со стереотаксической радиотерапией, или проведение стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования в самостоятельном варианте лечения в случае невозможности проведения хирургической операции.

Проведённый анализ позволил уточнить возможности применения комбинированного лечения (повторная радиохирургия с последующей хирургической операцией) локально рецидивирующих метастазов в головной мозг (Клинический пример №5 в приложении).

Таким образом, у пациентов с локальными рецидивами после проведения первичной радиохирургии принятие лечебных решений должно проводиться с учетом риска развития локальных рецидивов и радионекроза.

В группе пациентов с наличием низкого риска локальных рецидивов и радионекроза рекомендуется проведение радиохирургии.

У пациентов с наличием очагов с высоким риском локального рецидива или радионекроза рекомендуется проведение комбинированного лечения (повторная радиохирургия с последующей хирургической операцией).

Полученные данные позволили сформулировать алгоритм принятия лечебных решений у пациентов с локальными рецидивами после проведения радиохирургического лечения (Рисунок 21).

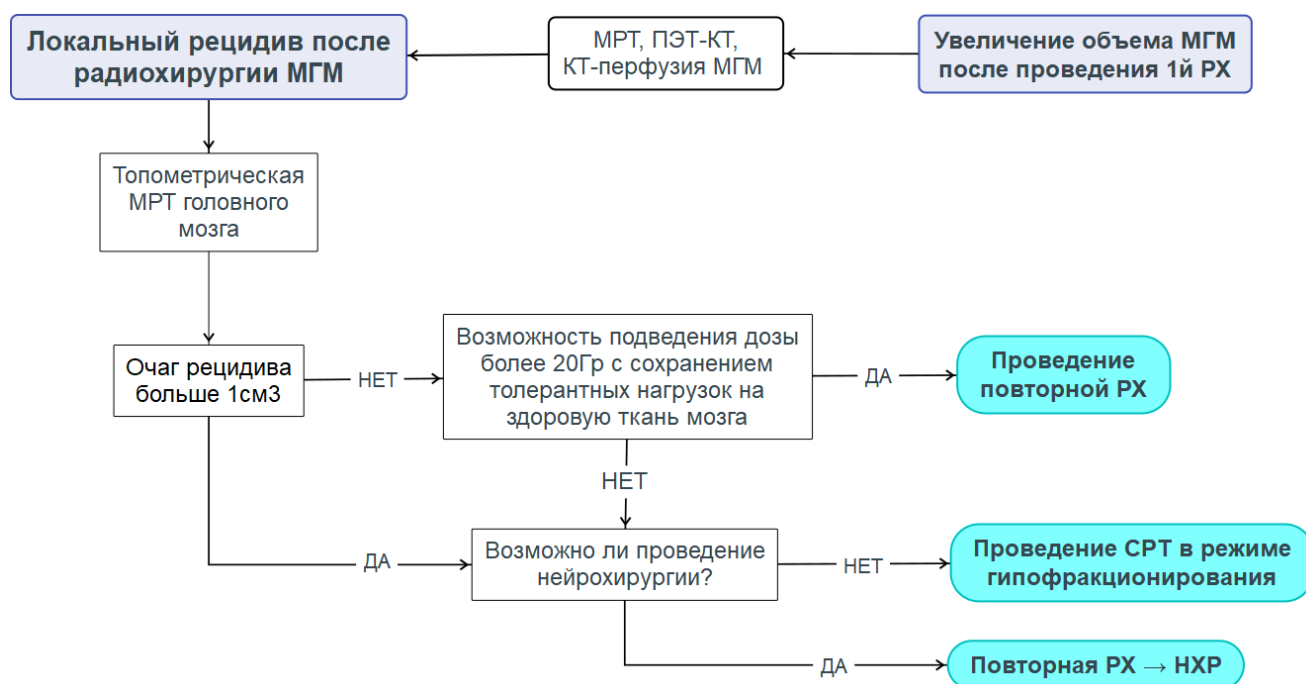


Рисунок 21 - Алгоритм принятия лечебных решений при наличии локальных рецидивов после проведения радиохирургии метастазов в головном мозге

ВЫВОДЫ

1. Проведение повторной радиохирургии локальных рецидивов в самостоятельном режиме характеризуется удовлетворительными показателями одногодичной общей выживаемости пациентов (85,8%) и частотой развития локальных рецидивов (16,4%). Безрецидивная выживаемость на сроке 6 месяцев составила 95,5%. После проведения комбинированного лечения (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением) одногодичная общая выживаемость составила 59,2%, безрецидивная выживаемость на сроке в 6 месяцев составила 90%.

2. Факторами прогноза низкого риска развития локальных рецидивов после проведения повторной радиохирургии являются: объем рецидивного очага не более 1 см³ (p=0,02) и доза ионизирующего излучения не менее 20 Гр (p=0,03), приходящаяся на 99% объема очага локального рецидива.

3. Проведение повторной радиохирургии характеризуется относительно высоким одногодичным показателем развития радионекроза (26,6%), что определяет необходимость раннего проведения профилактических мероприятий: назначение стероидной терапии и/или бевацизумаба. Фактором прогноза высокого риска развития постлучевых изменений (отек и радионекроз) является наличие объема рецидивного очага ≥ 1 см³ (p=0,01).

4. При локальном рецидивировании метастазов в головной мозг, проведение комбинированного лечения (предоперационное повторное радиохирургическое лечение с последующим хирургическим удалением) обеспечивает высокие показатели локального контроля опухолевого роста (93%) с низкими показателями постлучевой токсичности (14%) и показано пациентам с объемом 2 см³ и более.

5. Проведение повторной радиохирургии обеспечивает сохранение неврологического и функционального статуса в самостоятельном варианте и в комбинации с последующим хирургическим удалением в 68,2%/54,5% и 78,6%/36% соответственно. Причиной снижения функционального статуса

является ухудшение соматического статуса или экстракраниальная прогрессия.

6. На основании полученных данных разработана шкала прогноза и алгоритм применения повторного радиохирургического лечения у пациентов с локальными рецидивами при метастатическом поражении головного мозга. Повторное радиохирургическое лечение в самостоятельном режиме является оптимальным при низком риске развития локального рецидива; в то время как в группе очагов высокого риска локального рецидива и/или радионекроза необходимо рассматривать возможность комбинированного лечения (предоперационная повторная радиохирургия с последующим хирургическим удалением).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Современные стандарты лечения пациентов с локальными рецидивами МГМ после проведения первичной радиохирургии должны включать проведение повторной радиохирургии, которая должна проводиться с использованием стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, что позволяет обеспечить прецизионное подведение высокой дозы ионизирующей радиации к облучаемому объему за одну фракцию.

2. Стратегия повторного радиохирургического лечения должна включать проведение перфузионных методик рентгенологического исследования или ПЭТ исследование с тирозином тимидином (в случае наличия постлучевых изменений после проведения первичной радиохирургии) с дальнейшим МРТ-мониторинг головного мозга.

3. У пациентов с локальными рецидивами МГМ в группе низкого риска локальных рецидивов и радионекроза проведение повторной радиохирургии с последующим МРТ мониторингом головного мозга является оптимальной лечебной опцией.

4. При наличии у пациентов очагов с высоким риском локального рецидива или радионекроза необходимо рассматривать проведение комбинированного лечения (повторная радиохирургия с последующей хирургической операцией) или стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования.

5. Учитывая высокий риск развития постлучевых изменений (радионекроз) всем пациентам, необходимо планировать проведение стероидной терапии с/или без добавления к проводимой терапии бевацизумаба.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

КРР – колоректальный рак

КТ – Компьютерная томография

МГМ – метастазы в головной мозг

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ОВГМ – облучение всего головного мозга

ОР – отношение рисков

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

РП – рак почки

СРТ – стереотаксическая радиотерапия

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОД - суммарная очаговая доза

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ФЭТ - фторэтилтирозин

ASL – (arterial spin labeling) маркирование артериальных спинов

CBF – (Cerebral Blood Flow) скорость мозгового кровотока

CBV – (Cerebral Blood Volume) объем мозгового кровотока

MTT – (Mean Transit Time) время транзита контрастного вещества

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. М. Банов, Метастатическое поражение головного мозга. // Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже / Голанов А.В., Костюченко В.В. – Москва: ИП «Т.А. Алексеева», Москва, 2018. С. 521–562.
2. С. М. Банов, А. В. Голанов, Е. Р. Ветлова, А. Х. Бекашев; Насхлеташвили, Д. Р.; Смолин, А. В.; Редькин, А. Н., Лучевая терапия и таргетная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. № 5. С. 683–692.
3. С. М. Банов, А. В. Голанов, Е. Р. Ветлова, И. К. Осинев; Маряшев, С. А.; Дургарян, А. А.ru, Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. 3-S1. С. 200–201.
4. С. М. Банов, А. В. Голанов, М. Б. Долгушин, А. Х. Бекашев; Ветлова, Е. Р.; Дургарян, А. А.ru, Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т. 1. № 3. С. 75–84.
5. С. М. Банов, А. В. Голанов, А. М. Зайцев, А. Х. Бекашев; Ветлова, Е. Р.; Дургарян, А. А., Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25. № 16. С. 1181–1185.
6. С. М. Банов, А. В. Голанов, С. Р. Ильялов, Е. Р. Ветлова; Маряшев, С. А.; Насхлеташвили, Д. Р.; Осинев, И. К.; Костюченко, В. В.; Дургарян, А. А., Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7. № 3. С. 19–30.
7. С. М. Банов, А. В. Голанов, С. Р. Ильялов, Е. Р. Ветлова; Маряшев, С. А.; Осинев, И. К.; Дургарян, А. А., Радиохирургическое лечение пациентов с множественными метастазами в головной мозг // Исследования и практика в медицине. – 2017. № 1. С. 22.
8. Банов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Редькин А.Н., Лучевая терапия и

таргетная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга: новые возможности лечения // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. № 5. С. 684–694.

9. Е. Р. Ветлова, Н. А. Антипина, А. В. Голанов, С. М. Банов, Роль лучевой терапии в лечении метастатического поражения головного мозга // Медицинская физика. – 2016. – Т. 71. № 4. С. 108–118.

10. Е. Р. Ветлова, С. М. Банов, А. В. Голанов, Н. А. Антипина; Игошина, Е. Н., Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головной мозг. Результаты рандомизированного исследования // Злокачественные опухоли. – 2018. № 3. С. 201–202.

11. Е. Р. Ветлова, А. В. Голанов, С. М. Банов, Н. А. Антипина; Беяшова, А. С.гу, Стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастаза в головной мозг // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 1. №4. С. 299–300.

12. Е. Р. Ветлова, А. В. Голанов, С. М. Банов, С. Р. Ильялов; Маряшев, С. А.; Осин, И. К.; Костюченко, В. В., Рецидивы метастазов в головном мозге после радиохирургического лечения. Существуют ли возможности стереотаксического лучевого лечения? // Злокачественные опухоли. – 2015. – Т. 0. 4s2. С. 66–70.

13. А. В. Голанов, С. М. Банов, Е. Р. Ветлова, С. В. Золотова; Галкин, М. В.; Никитин, К. В.; Трунин, Ю. Ю.; Осин, И. К., Опухоли центральной нервной системы. / Под ред. А.Д. Каприн, Ю.С Мардынский. ГЭОТАР-Медиа, Москва. С. 141–186.

14. А. В. Голанов, С. М. Банов, С. Р. Ильялов, Е. Р. Ветлова; Костюченко, В. В., Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. – 2014. 3 (10). С. 137–140.

15. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р., Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. № 4. С. 530–545.

16. Метастазы в головном мозге. Диагностическая нейрорадиология. / Долгушин М.Б., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. – Москва: ИП «Т.А. Алексеева», Москва, 2017.

17. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Фадеева Л.М., Туркин А.М., Ильялов С.Р., Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга // Вестник РОНЦ им. НН Блохина. – 2008. – Т. 19. № 4. С. 36–45.

18. Долгушин М.Б., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Костеников Н.А., Зайцева А.Ю., Комплексная диагностика метастатического поражения головного мозга // Медицинская визуализация. – 2004. № 3. С. 43–80.

19. Долгушин, М. Б., И. Н. Пронин, В. Н. Корниенко, Л. М. Фадеева, А. М. Туркин, С. Р. Ильялов, Ю. Ю. Трунин, А. В. Голанов, Л. А. Радкевич, А. Ю. Зайцева., КТ-перфузия в оценке эффективности лучевой терапии метастатического поражения головного мозга. // Медицинская физика. – 2008. № 2. С. 40–52.

20. Ильялов С. Р.ru, 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.

21. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. – 2025. – URL: <https://oncology.ru/service/statistics/condition/2024.pdf>

22. Serap Akyurek, Eric L. Chang, Anita Mahajan, Samuel J. Hassenbusch; Allen, Pamela K.; Mathews, Leni A.; Shiu, Almon S.; Maor, Moshe H.; Woo, Shiao Y.eng, Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer // American journal of clinical oncology. – 2007. – Т. 30. № 3. С. 310–314.

23. Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato, Masao Tago, Keiichi Nakagawa; Toyoda, Tatsuya; Hatano, Kazuo; Kenjyo, Masahiro; Oya, Natsuo; Hirota, Saeko; Shioura, Hiroki; Kunieda, Etsuo; Inomata, Taisuke; Hayakawa, Kazushige; Katoh, Norio; Kobashi, Geneng, 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.

24. Panagiotis Balermipas, Susanne Stera, Jens Müller von der Grün, Britta Loutfi-

Krauss; Forster, Marie-Thérèse; Wagner, Marlies; Keller, Christian; Rödel, Claus; Seifert, Volker; Blanck, Oliver; Wolff, Roberteng, Repeated in-field radiosurgery for locally recurrent brain metastases: Feasibility, results and survival in a heavily treated patient cohort // *PloS one*. – 2018. – T. 13. № 6. e0198692.

25. Priscilla Brastianos, Michael A. Davies, Kim Margolin, Helena A. Yueng, Modern Management of Central Nervous System Metastases in the Era of Targeted Therapy and Immune Oncology // American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting. – 2019. – T. 39. e59-e69.

26. Paul D. Brown, Manmeet S. Ahluwalia, Osaama H. Khan, Anthony L. Asher; Wefel, Jeffrey S.; Gondi, Vinaieng, Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2018. – T. 36. № 5. C. 483–491.

27. Jorge A. Caballero, Penny K. Sneed, Kathleen R. Lamborn, Lijun Ma; Denduluri, Sandeep; Nakamura, Jean L.; Barani, Igor J.; McDermott, Michael W.eng, 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.

28. Marc C. Chamberlain, Christina S. Baik, Vijayakrishna K. Gadi, Shailender Bhatia; Chow, Laura Q. M.eng, Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma // *Neuro-oncology*. – 2017. – T. 19. № 1. i1-i24.

29. Eric L. Chang, Jeffrey S. Wefel, Kenneth R. Hess, Pamela K. Allen; Lang, Frederick F.; Kornguth, David G.; Arbuckle, Rebecca B.; Swint, J. Michael; Shiu, Almon S.; Maor, Moshe H.; Meyers, Christina A.eng, 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.

30. Samuel T. Chao, Gene H. Barnett, Michael A. Vogelbaum, Lilyana Angelov; Weil, Robert J.; Neyman, Gennady; Reuther, Alwyn M.; Suh, John H.eng, Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy // *Cancer*. – 2008. – T. 113. № 8. C. 2198–2204.

31. J. S. Cooper, A. D. Steinfeld, I. A. Lercheng, Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients // *Radiology*. – 1990. – T. 174. 3 Pt 1. C. 883–885.

32. Ferrat Dincoglan, Omer Sager, Selcuk Demiral, Hakan Gamsiz; Uysal, Bora; Onal, Elif; Ekmen, Ayca; Dirican, Bahar; Beyzadeoglu, Murateng, Fractionated stereotactic radiosurgery for locally recurrent brain metastases after failed stereotactic radiosurgery // *Indian journal of cancer*. – 2019. – T. 56. № 2. C. 151–156.

33. Robert E. Elliott, Stephen C. Rush, Amr Morsi, Nisha Mehta; Spriet, Jeri; Narayana, Ashwatha; Donahue, Bernadine; Parker, Erik C.; Golfinos, John G.eng, Local control of newly diagnosed and distally recurrent, low-volume brain metastases with fixed-dose (20 gy) gamma knife radiosurgery // *Neurosurgery*. – 2011. – T. 68. № 4. 921-31; discussion 931.

34. Peter E. Fecci, Cosette D. Champion, Jacob Hoj, Courtney M. McKernan; Goodwin, C. Rory; Kirkpatrick, John P.; Anders, Carey K.; Pendergast, Ann Marie; Sampson, John H.eng, The Evolving Modern Management of Brain Metastasis // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2019. – T. 25. № 22. C. 6570–6580.

35. Benjamin D. Fox, Vincent J. Cheung, Akash J. Patel, Dima Suki; Rao, Ganesheng, Epidemiology of metastatic brain tumors // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2011. – T. 22. № 1. 1-6, v.

36. Philip Gilbo, Isabella Zhang, Jonathan Kniselyeng, Stereotactic radiosurgery of the brain: a review of common indications // *Chinese clinical oncology*. – 2017. – T. 6. Suppl 2. S14.

37. Ho-Shin Gwak, Hyung Jun Yoo, Sang-Min Youn, Dong Han Lee; Kim, Mi Sook; Rhee, Chang Huneng, Radiosurgery for recurrent brain metastases after whole-brain radiotherapy : factors affecting radiation-induced neurological dysfunction // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2009. – T. 45. № 5. C. 275–283.

38. Patrick Hanssens, Bengt Karlsson, Ravindran Vashu, Tseng Tsai Yeo; Beute, Guuseng, Salvage treatment of distant recurrent brain metastases with Gamma Knife surgery // *Acta neurochirurgica*. – 2012. – T. 154. № 2. C. 285–290.

39. Patrick Hanssens, Bengt Karlsson, Tseng Tsai Yeo, Ning Chou; Beute,

Guuseng, Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences // *Journal of neurosurgery*. – 2011. – T. 115. № 3. C. 499–504.

40. Rajan Jain, Jayant Narang, Pia M. Sundgren, David Hearshen; Saksena, Sona; Rock, Jack P.; Gutierrez, Jorge; Mikkelsen, Tomeng, Treatment induced necrosis versus recurrent/progressing brain tumor: going beyond the boundaries of conventional morphologic imaging // *Journal of neuro-oncology*. – 2010. – T. 100. № 1. C. 17–29.

41. Muhammad Khan, Jie Lin, Guixiang Liao, Yunhong Tian; Liang, Yingying; Li, Rong; Liu, Mengzhong; Yuan, Yaweieng, Whole Brain Radiation Therapy Plus Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases Leading to Improved Survival in Patients With Favorable Prognostic Factors // *Frontiers in oncology*. – 2019. – T. 9. C. 205.

42. Daniel H. Kim, Timothy E. Schultheiss, Eric H. Radany, Behnam Badie; Pezner, Richard D.eng, Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – T. 115. № 1. C. 37–43.

43. T. Kimura, K. Sako, Y. Tohyama, S. Aizawa; Yoshida, H.; Aburano, T.; Tanaka, K.; Tanaka, T.eng, Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastasis: value of proton magnetic resonance spectroscopy // *Acta neurochirurgica*. – 2003. – T. 145. № 7. 557-64; discussion 564.

44. Martin Kocher, Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Salvador Villà; Fauchon, Francois; Baumert, Brigitta G.; Fariselli, Laura; Tzuk-Shina, Tzahala; Kortmann, Rolf-Dieter; Carrie, Christian; Ben Hassel, Mohamed; Kouri, Mauri; Valeinis, Egils; van den Berge, Dirk; Collette, Sandra; Collette, Laurence; Mueller, Rolf-Petereng, 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.

45. Paul Koffer, Jason Chan, Paul Rava, Daniel Gorovets; Ebner, Daniel; Savir,

Guy; Kinsella, Timothy; Cielo, Deus; Hepel, Jaroslaw T.eng, Repeat Stereotactic Radiosurgery for Locally Recurrent Brain Metastases // *World neurosurgery*. – 2017. – T. 104. C. 589–593.

46. Takao Koiso, Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Shinya Watanabe; Sato, Yasunori; Higuchi, Yoshinori; Yamamoto, Tetsuya; Matsumura, Akira; Kasuya, Hidetoshieng, Follow-up results of brain metastasis patients undergoing repeat Gamma Knife radiosurgery // *Journal of neurosurgery*. – 2016. – T. 125. Suppl 1. C. 2–10.

47. D. Kondziolka, A. Patel, L. D. Lunsford, A. Kassam; Flickinger, J. C.eng, Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. – 1999. – T. 45. № 2. C. 427–434.

48. Douglas Kondziolkaeng, Current and novel practice of stereotactic radiosurgery // *Journal of neurosurgery*. – 2019. – T. 130. № 6. C. 1789–1798.

49. Ki-Young Kwon, Doo-Sik Kong, Jung-Il Lee, Do-Hyun Nam; Park, Kwan; Kim, Jong Hyuneng, Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2007. – T. 109. № 2. C. 132–137.

50. Nayan Lamba, Patrick Y. Wen, Ayal A. Aizereng, Epidemiology of brain metastases and leptomenigeal disease // *Neuro-oncology*. – 2021. – T. 23. № 9. C. 1447–1456.

51. E. Le Rhun, F. Dhermain, G. Vogin, N. Reys; Metellus, P.eng, Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2016. – T. 16. № 8. C. 903–914.

52. Bodo Lippitz, Christer Lindquist, Ian Paddick, David Peterson; O'Neill, Kevin; Beaney, Ronaldeng, Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence // *Cancer treatment reviews*. – 2014. – T. 40. № 1. C. 48–59.

53. Marco Lupattelli, Emanuele Alì, Gianluca Ingrosso, Simonetta Saldi; Fulcheri, Christian; Borghesi, Simona; Tarducci, Roberto; Aristei, Cynthiaeng, Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: Imaging Tools and Dosimetric Predictive Factors for Radionecrosis // *Journal of personalized medicine*. – 2020. – T. 10. № 3.

54. Shigeo Matsunaga, Takashi Shuto, Natsuki Kobayashieng, Gamma Knife

Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors from Cancer of Unknown Primary // *World neurosurgery*. – 2019. – T. 122. e1465-e1471.

55. Will H. McKay, Emory R. McTyre, Catherine Okoukoni, Natalie K. Alphonse-Sullivan; Ruiz, Jimmy; Munley, Michael T.; Qasem, Shadi; Lo, Hui-Wen; Xing, Fei; Laxton, Adrian W.; Tatter, Stephen B.; Watabe, Kounosuke; Chan, Michael D.eng, 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.

56. Minesh P. Mehtaeng, The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients // *Neuro-oncology*. – 2015. – T. 17. № 7. C. 919–923.

57. Kimberly D. Miller, Miranda Fidler-Benaoudia, Theresa H. Keegan, Heather S. Hipp; Jemal, Ahmedin; Siegel, Rebecca L.eng, Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2020. – T. 70. № 6. C. 443–459.

58. Giuseppe Minniti, Claudia Scaringi, Sergio Paolini, Enrico Clarke; Cicone, Francesco; Esposito, Vincenzo; Romano, Andrea; Osti, Mattia; Enrici, Riccardo Maurizieng, Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – T. 126. № 1. C. 91–97.

59. Juliette Moreau, Toufic Khalil, Guillaume Dupic, Emmanuel Chautard; Lemaire, Jean-Jacques; Magnier, Florian; Dedieu, Véronique; Lapeyre, Michel; Verrelle, Pierre; Biau, Julianeng, Second course of stereotactic radiosurgery for locally recurrent brain metastases: Safety and efficacy // *PloS one*. – 2018. – T. 13. № 4. e0195608.

60. Aiko Nagai, Yuta Shibamoto, Yoshimasa Mori, Chisa Hashizume; Hagiwara, Masahiro; Kobayashi, Tatsuyaeng, Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning // *Neuro-oncology*. – 2010. – T. 12. № 11. C. 1187–1192.

61. Kiyoshi Nakazaki, Yoshinori Higuchi, Osamu Nagano, Toru Serizawaeng, Efficacy and limitations of salvage gamma knife radiosurgery for brain metastases of small-cell lung cancer after whole-brain radiotherapy // *Acta neurochirurgica*. – 2013. –

T. 155. № 1. 107-13; discussion 113-4.

62. Carsten Nieder, Rosalba Yobuta, Bård Mannsåkereng, Second Re-irradiation of Brain Metastases: A Review of Studies Involving Stereotactic Radiosurgery // *Cureus*. – 2018. – T. 10. № 12. e3712.

63. Quinn T. Ostrom, Christina Huang Wright, Jill S. Barnholtz-Sloaneng, Brain metastases: epidemiology // *Handbook of clinical neurology*. – 2018. – T. 149. C. 27–42.

64. R. A. Patchell, P. A. Tibbs, W. F. Regine, R. J. Dempsey; Mohiuddin, M.; Kryscio, R. J.; Markesbery, W. R.; Foon, K. A.; Young, B.eng, Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // *JAMA*. – 1998. – T. 280. № 17. C. 1485–1489.

65. R. A. Patchell, P. A. Tibbs, J. W. Walsh, R. J. Dempsey; Maruyama, Y.; Kryscio, R. J.; Markesbery, W. R.; Macdonald, J. S.; Young, B.eng, A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *The New England journal of medicine*. – 1990. – T. 322. № 8. C. 494–500.

66. Roy A. Patchell, William F. Regineeng, The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases // *Technology in cancer research & treatment*. – 2003. – T. 2. № 2. C. 111–115.

67. Kirtesh R. Patel, Stuart H. Burri, Anthony L. Asher, Ian R. Crocker; Fraser, Robert W.; Zhang, Chao; Chen, Zhengjia; Kandula, Shravan; Zhong, Jim; Press, Robert H.; Olson, Jeffery J.; Oyesiku, Nelson M.; Wait, Scott D.; Curran, Walter J.; Shu, Hui-Kuo G.; Prabhu, Roshan S.eng, Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis // *Neurosurgery*. – 2016. – T. 79. № 2. C. 279–285.

68. J. B. Posner, N. L. Chernikeng, Intracranial metastases from systemic cancer // *Advances in neurology*. – 1978. – T. 19. C. 579–592.

69. Nitesh Rana, Praveen Pendyala, Ryan K. Cleary, Guozhen Luo; Zhao, Zhiguo; Chambless, Lola B.; Cmelak, Anthony J.; Attia, Albert; Stavas, Mark J.eng, Long-term Outcomes after Salvage Stereotactic Radiosurgery (SRS) following In-Field Failure of Initial SRS for Brain Metastases // *Frontiers in oncology*. – 2017. – T. 7. C. 279.

70. Patricia Sacks, Maryam Rahmaneng, Epidemiology of Brain Metastases //

Neurosurgery clinics of North America. – 2020. – T. 31. № 4. C. 481–488.

71. E. Sadikov, A. Bezjak, Q-L Yi, W. Wells; Dawson, L.; Millar, B-A; Laperriere, N.eng, Value of whole brain re-irradiation for brain metastases—single centre experience // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. – 2007. – T. 19. № 7. C. 532–538.

72. Arjun Sahgal, Hidefumi Aoyama, Martin Kocher, Binod Neupane; Collette, Sandra; Tago, Masao; Shaw, Prakesh; Beyene, Joseph; Chang, Eric L.eng, 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.

73. Gabriele Schackert, Konrad Schmiedel, Claudia Lindner, Mario Leimert; Kirsch, Matthiaseng, Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients // *Acta neurochirurgica*. – 2013. – T. 155. № 10. C. 1823–1832.

74. Jason P. Sheehan, Ming-Hsi Sun, Douglas Kondziolka, John Flickinger; Lunsford, L. Dadeeng, Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control // *Journal of neurosurgery*. – 2002. – T. 97. № 6. C. 1276–1281.

75. Colette J. Shen, Daniele Rigamonti, Kristin J. Redmond, Megan N. Kummerlowe; Lim, Michael; Kleinberg, Lawrence R.eng, 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.

76. David B. Shultz, Leslie A. Modlin, Priya Jayachandran, Rie von Eyben; Gibbs, Iris C.; Choi, Clara Y. H.; Chang, Steven D.; Harsh, Griffith R.; Li, Gordon; Adler, John R.; Hancock, Steven L.; Soltys, Scott G.eng, 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.

77. T. Shuto, H. Fujino, S. Inomori, H. Naganoeng, Repeated gamma knife radiosurgery for multiple metastatic brain tumours // *Acta neurochirurgica*. – 2004. –

T. 146. № 9. 989-93; discussion 993.

78. Riccardo Soffiatti, Ufuk Abacioglu, Brigitta Baumert, Stephanie E. Combs; Kinhult, Sara; Kros, Johan M.; Marosi, Christine; Metellus, Philippe; Radbruch, Alexander; Villa Freixa, Salvador S.; Brada, Michael; Carapella, Carmine M.; Preusser, Matthias; Le Rhun, Emilie; Rudà, Roberta; Tonn, Joerg C.; Weber, Damien C.; Weller, Michaeleng, 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.

79. Riccardo Soffiatti, Martin Kocher, Ufuk Abacioglu, Salvador Villa; Fauchon, François; Baumert, Brigitta G.; Fariselli, Laura; Tzuk-Shina, Tzahala; Kortmann, Rolf-Dieter; Carrie, Christian; Ben Hassel, Mohamed; Kouri, Mauri; Valeinis, Egils; van den Berge, Dirk; Mueller, Rolf-Peter; Tridello, Gloria; Collette, Laurence; Bottomley, Andreweng, 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.

80. Christina H. Son, Rachel Jimenez, Andrzej Niemierko, Jay S. Loeffler; Oh, Kevin S.; Shih, Helen A.eng, Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2012. – T. 82. № 2. e167-72.

81. Paul W. Sperduto, Norbert Kased, David Roberge, Zhiyuan Xu; Shanley, Ryan; Luo, Xianghua; Sneed, Penny K.; Chao, Samuel T.; Weil, Robert J.; Suh, John; Bhatt, Amit; Jensen, Ashley W.; Brown, Paul D.; Shih, Helen A.; Kirkpatrick, John; Gaspar, Laurie E.; Fiveash, John B.; Chiang, Veronica; Knisely, Jonathan P. S.; Sperduto, Christina Maria; Lin, Nancy; Mehta, Minesheng, 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.

82. Paul W. Sperduto, Shane Mesko, Jing Li, Daniel Cagney; Aizer, Ayal; Lin,

Nancy U.; Nesbit, Eric; Kruser, Tim J.; Chan, Jason; Braunstein, Steve; Lee, Jessica; Kirkpatrick, John P.; Breen, Will; Brown, Paul D.; Shi, Diana; Shih, Helen A.; Soliman, Hany; Sahgal, Arjun; Shanley, Ryan; Sperduto, William A.; Lou, Emil; Everett, Ashlyn; Boggs, Drexell H.; Masucci, Laura; Roberge, David; Remick, Jill; Plichta, Kristin; Buatti, John M.; Jain, Supriya; Gaspar, Laurie E.; Wu, Cheng-Chia; Wang, Tony J. C.; Bryant, John; Chuong, Michael; An, Yi; Chiang, Veronica; Nakano, Toshimichi; Aoyama, Hidefumi; Mehta, Minesh P.eng, Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2020. – T. 38. № 32. C. 3773–3784.

83. Roger Stuppeng, Changing Paradigms in the Treatment of Brain Metastases // *Journal of oncology practice*. – 2019. – T. 15. № 11. C. 573–574.

84. John H. Suh, Rupesh Kotecha, Samuel T. Chao, Manmeet S. Ahluwalia; Sahgal, Arjun; Chang, Eric L.eng, Current approaches to the management of brain metastases // *Nature reviews. Clinical oncology*. – 2020.

85. Minh T. Truong, Eric G. St Clair, Bernadine R. Donahue, Stephen C. Rush; Miller, Douglas C.; Formenti, Silvia C.; Knopp, Edmond A.; Han, Kerry; Golfinos, John G.eng, Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery // *Neurosurgery*. – 2006. – T. 59. № 1. 86-97; discussion 86-97.

86. Minh Tam Truongeng, Current role of radiation therapy in the management of malignant brain tumors // *Hematology/oncology clinics of North America*. – 2006. – T. 20. № 2. C. 431–453.

87. Nishant Verma, Matthew C. Cowperthwaite, Mark G. Burnett, Mia K. Markeyeng, Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies // *Neuro-oncology*. – 2013. – T. 15. № 5. C. 515–534.

88. E. R. Vetlova, A. D. Golbin, A. V. Golanov, A. A. Potapov; Banov, S. M.; Antipina, N. A.; Kostjuchenko, V. V.; Usachev, D. Y.; Belyaev, Y. A.; Goryaynov, S. A.eng, Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results // *Cureus*. – 2017. – T. 9. № 12.

89. Michael A. Vogelbaum, Lilyana Angelov, Shih-Yuan Lee, Liang Li; Barnett, Gene H.; Suh, John H.eng, Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin // *Journal of neurosurgery*. – 2006. – T. 104. № 6. C. 907–912.

90. Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Yasunori Sato, Yoshinori Higuchi; Nariai, Tadashi; Watanabe, Shinya; Kasuya, Hidetoshieng, 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.

91. Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa, Yoshinori Higuchi, Yasunori Sato; Kawagishi, Jun; Yamanaka, Kazuhiro; Shuto, Takashi; Akabane, Atsuya; Jokura, Hidefumi; Yomo, Shoji; Nagano, Osamu; Aoyama, Hidefumieng, A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2017. – T. 99. № 1. C. 31–40.

92. K. Yamanaka, Y. Iwai, T. Yasui, H. Nakajima; Komiyama, M.; Nishikawa, M.; Morikawa, T.; Kishi, H.eng, Gamma Knife radiosurgery for metastatic brain tumor: the usefulness of repeated Gamma Knife radiosurgery for recurrent cases // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 1999. – 72 Suppl 1. C. 73–80.

93. Shoji Yomo, Motohiro Hayashieng, 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.

94. Brian Patrick O'Neill, Nancy J. Iturria, Michael J. Link, Bruce E. Pollock; Ballman, Karla V.; O'Fallon, Judith R.en, A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. – 2003. – T. 55. № 5. C. 1169–1176.

95. William W. Wong, Steven E. Schild, Timothy E. Sawyer, Edward G. Shawen, Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. – 1996. – T. 34. № 3. C. 585–590.

96. David W. Andrews, Charles B. Scott, Paul W. Sperduto, Adam E. Flanders; Gaspar, Laurie E.; Schell, Michael C.; Werner-Wasik, Maria; Demas, William; Ryu, Janice; Bahary, Jean-Paul; Souhami, Luis; Rotman, Marvin; Mehta, Minesh P.; Curran, Walter J., 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.

97. A. L. Asher, S. H. Burri, W. F. Wiggins, R. P. Kelly; Boltes, M. O.; Mehrlich, M.; Norton, H. J.; Fraser, R. W., A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2014. – T. 88. № 4.

98. Breanne E. Terakedis,, Randy L. Jensen, Kenneth Boucher, Dennis C. Shrieve, Tumor control and incidence of radiation necrosis after reirradiation with stereotactic radiosurgery for brain metastases // *Jour. of Radiosurgery and SBRT*. – 2014. – T. 3. C. 21–28.

99. Paul D. Brown, Karla V. Ballman, Jane H. Cerhan, S. Keith Anderson; Carrero, Xiomara W.; Whitton, Anthony C.; Greenspoon, Jeffrey; Parney, Ian F.; Laack, Nadia N. I.; Ashman, Jonathan B.; Bahary, Jean-Paul; Hadjipanayis, Costas G.; Urbanic, James J.; Barker, Fred G.; Farace, Elana; Khuntia, Deepak; Giannini, Caterina; Buckner, Jan C.; Galanis, Evanthia; Roberge, David, Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. – 2017. – T. 18. № 8. C. 1049–1060.

100. Johung, K. L., Yeh, N., Desai, N. B., Williams, T. M., Lautenschlaeger, T., Arvold, N. D., & Contessa, J. N., Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – T. 34. № 2. C. 123.

101. Qi Liu, Xuezhi Tong, Jiangfei Wang, Management of brain metastases: history and the present // *Chinese Neurosurgical Journal*. – 2019. – T. 5. № 1. C. 308.

102. Anita Mahajan, Salmaan Ahmed, Mary Frances McAleer, Jeffrey S. Weinberg; Li, Jing; Brown, Paul; Settle, Stephen; Prabhu, Sujit S.; Lang, Frederick F.;

Levine, Nicholas; McGovern, Susan; Sulman, Erik; McCutcheon, Ian E.; Azeem, Syed; Cahill, Daniel; Tatsui, Claudio; Heimberger, Amy B.; Ferguson, Sherise; Ghia, Amol; Demonte, Franco; Raza, Shaan; Guha-Thakurta, Nandita; Yang, James; Sawaya, Raymond; Hess, Kenneth R.; Rao, Ganesh, Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. – 2017. – T. 18. № 8. C. 1040–1048.

103. Georges Noël, Marie-Ange Proudhom, Charles-Ambroise Valery, Philippe Cornu; Boisserie, Gilbert; Hasboun, Dominique; Simon, Jean Marc; Feuvret, Loïc; Duffau, Hughes; Tep, Bernadette; Delattre, Jean-Yves; Marsault, Claude; Philippon, Jacques; Fohanno, Denis; Baillet, François; Mazon, Jean-Jacques, Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients // *Radiotherapy and Oncology*. – 2001. – T. 60. № 1. C. 61–67.

104. Jason Sheehan, Douglas Kondziolka, John Flickinger, L. Dade Lunsford, Radiosurgery for patients with recurrent small cell lung carcinoma metastatic to the brain: outcomes and prognostic factors // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – T. 102. Special_Supplement. C. 247–254.

105. Elena Vetlova, Andrey Golanov, Natalia Antipina, Elena Igoshina; Kostjuchenko, Valeriy; Osinov, Ivan; Lukshin, Vasiliy; Usachev, Dmitriy, Pre-operative Stereotactic Radiosurgery Followed by Surgical Resection of Local Recurrence Brain Metastasis // *Journal of Radiosurgery & SBRT*. – 2022 Supplement. – T. 8. C. 76–77.