

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЕТОДА АДАПТИВНОЙ РАДИОХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. А. Гиземова



РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Введение. Интракраниальные метастазы выявляются более чем у 20% пациентов с распространенным раком, резко ухудшают прогноз для жизни и являются одной из наиболее частых причин смерти. Стандартными методами лечения церебральных метастазов на протяжении многих десятилетий считается хирургическая резекция и облучение всего головного мозга. Все большее применение в лечении внутричерепных метастазов находит стереотаксическая радиохирургия (СРХ). Однако лечение крупных метастатических очагов путем однофракционной СРХ проблематично, так как подведение дозы, обеспечивающей достаточный уровень локального контроля, сопряжено с высоким риском развития тяжелых постлучевых осложнений.

Цель. Разработать режимы фракционирования при применении СРХ у неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга и апробация метода адаптивной стереотаксической радиохирургии (АСРХ).

Материал и методы. В исследование были включены 39 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым в 2018-2021 гг. проведена двухфракционная либо трехфракционная АСРХ по разработанной методике на гамма-терапевтическом комплексе «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Швеция). Средний объем метастазов на момент первого сеанса составил 11,9 см³.

Результаты. Медиана общей выживаемости в общей когорте составила 13,0 месяцев, одногодичная выживаемость – 75,0%. При оценке локального контроля отсутствие прогрессирования через 6 месяцев после облучения констатировано у 33 из 39 пациентов (84,6%).

Выводы. Анализ данных литературы и собственный предварительный опыт демонстрирует актуальность разработки и внедрения в практику метода АСРХ при лечении неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: адаптивная радиохирургия, нейротоксичность, локальный контроль, метастатическое поражение головного мозга, Гамма-нож.

Для цитирования: Гиземова, О. А. Разработка и апробация метода адаптивной радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / О. А. Гиземова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 6. С. 587-595. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-587-595>.

Введение

В последнее время значительно расширился спектр диагностических мероприятий, улучшилось качество диагностики онкологических заболеваний, все больше совершенствуются методы системного противоопухолевого лечения (таргетная терапия, иммунотерапия). В связи с этим продолжительность жизни онкологических пациентов существенно увеличилась и, как следствие, возросла частота регистрации у них метастатического поражения головного мозга. Интракраниальные метастазы выявляются более чем у 20% пациентов с распространенным раком [1], резко ухудшают прогноз для жизни и являются одной из наиболее частых причин смерти. При применении симптоматической терапии стероидами продолжительность жизни таких пациентов составляет 1-2 месяца.

Стандартными методами лечения церебральных метастазов на протяжении многих десятилетий считаются хирургическая резекция и облучение всего головного мозга (ОВГМ) [2]. Хирургический метод применяется при единичных крупных очагах с выраженным перифокальным отеком и масс-эффектом. Резекция метастазов приводит к быстрому улучшению состояния пациента, в комбинации с ОВГМ обеспечивает высокий уровень локального контроля и увели-

чивает медиану общей выживаемости в среднем до 9 месяцев [3]. Однако хирургическое лечение не всегда возможно в связи с расположением очагов в неоперабельных зонах, распространенностью процесса либо высоким анестезиологическим риском. В этих случаях стандартно применяется ОВГМ, не приводящее в самостоятельном варианте к существенному увеличению продолжительности жизни (медиана общей выживаемости (ОВ) около 4 месяцев) и не обеспечивающее приемлемый уровень локального контроля. По данным D.Kondziolka et al., частота локальных рецидивов через год после ОВГМ достигает 100% [4]. К тому же ОВГМ часто ведет к развитию нейрокогнитивных нарушений и ухудшению качества жизни пациентов. Так, исследование Brown PD et al. показало ухудшение когнитивных функций на сроке 6 месяцев у 85% пациентов, подвергнутых ОВГМ [5].

Всё большее применение в лечении внутричерепных метастазов находит стереотаксическая радиохирургия (СРХ). Метод заключается в высокоточном подведении больших доз ионизирующего излучения (>10 Гр) непосредственно на мишень за одну фракцию. Гибель опухоли в таком случае наступает не только в результате летальных повреждений ДНК злокачественной клетки, но и вследствие развития микроваску-

лярной дисфункции, связанной с апоптозом эндотелиоцитов микрососудов опухоли и замещением их фибробластами, а также в результате индукции противоопухолевого иммунного ответа [6]. В связи с этим СРХ более эффективна, чем предполагает широко используемая в радиобиологии линейно-квадратичная модель, не учитывающая вышеуказанных дополнительных факторов [7].

СРХ – альтернатива стандартных методов, причем обладает рядом преимуществ. С помощью СРХ возможно лечение метастатических очагов, расположенных в недоступных хирургическому лечению зонах, а также облучение пациентов, имеющих противопоказания к хирургической операции. Метод обеспечивает хороший локальный контроль, улучшает медиану общей выживаемости у компенсированных пациентов в среднем до 12-16 месяцев [8, 9]. В сравнении с ОБГМ СРХ в самостоятельном варианте значительно реже ведет к снижению когнитивных функций, что было показано в ряде рандомизированных исследований [10, 11].

В современных условиях существует множество установок для проведения стереотаксической радиохирургии. Совершенствуются линейные ускорители, позволяющие прецизионно провести облучение опухолей различных локализаций, все более популярной становится роботизированная система Кибернож. Однако «золотой стандарт» для проведения интракраниальной стереотаксической радиохирургии – гамма-терапевтическая установка «Гамма-нож», обеспечивающая наибольшую точность облучения из имеющихся на сегодняшний день стереотаксических устройств. Аппарат использует излучение 192 источников Co^{60} (для моделей Perfexion и Icon). Ионизирующее излучение проходит через отверстия в коллиматорном шлеме к изоцентру из разных положений. Излучение от каждого источника не оказывает повреждающего действия на ткани, а в изоцентре создается высокая суммарная доза, обладающая лечебным эффектом. Современные модели Perfexion и Icon, благодаря техническим инновациям, расширяют возможности применения Гамма-ножа в интракраниальной радиохирургии.

При проведении СРХ большинство клиник ориентируется на рекомендации RTOG 90-05, 2000 г. [12]. Это исследование ставило целью определение оптимальной дозы для однофракционной радиохирургии в зависимости от размера облучаемого очага. Путем эскалации дозы было определено, что для очагов размером <2 см в диаметре максимальная безопасная краевая доза – 24 Гр, размером 2,1-3 см – 18 Гр, а для очагов >3 см – всего 15 Гр. Дальнейшие клинические исследования показали, что высокий уровень локального контроля при подведении рекомендуемых доз достигается только для очагов размером <2 см в максимальном диаметре, а для более крупных очагов данный показатель значительно ниже. Так, по данным M. A. Vogelbaum et al., локальный контроль на сроке 1 год был достигнут для очагов <2 см в 85% случаев, а для

очагов 2,1-3 см и >3 см – в 49 и 45% случаев, соответственно [13].

Что касается нейротоксичности, то при подведении доз, рекомендуемых RTOG-90-05, частота развития постлучевых осложнений третьей степени тяжести и выше для очагов размером <2 см, 2,1-3 см, >3 см составила 10, 20 и 14%, соответственно. Попытка увеличить краевую дозу до 24 Гр для крупных очагов >2 см с целью улучшения локального контроля ассоциировалась с неприемлемым уровнем токсичности, который достигал 58% [12]. Частота развития нейротоксичности связана с объемом облученного здорового мозга, окружающего опухоль. Исследование Корытко и др. продемонстрировало значительное увеличение риска симптомного радионекроза при облучении дозой 12 Гр объема более 10 см³ [14]. По данным Minniti et al., V10 Гр >12,6 см³ и V12 Гр >10,9 см³ ассоциировался с 47% риском развития радионекроза [15].

Таким образом, лечение крупных метастатических очагов путем однофракционной СРХ проблематично, так как подведение дозы, обеспечивающей достаточный уровень локального контроля, сопряжено с высоким риском развития тяжелых постлучевых осложнений.

Одна из современных стратегий лечения крупных неоперабельных метастазов – гипофракционированная стереотаксическая радиотерапия (ГФСРТ). Во время интервала между фракциями происходит реоксигенация опухоли, что является важным фактором эффективности, так как значительная часть клеток крупной опухоли находится в состоянии гипоксии, что снижает их радиочувствительность. С другой стороны, появляется возможность восстановления здоровых тканей мозга, что снижает риск постлучевых осложнений. Проведен ряд исследований, анализирующих результаты ГФСРТ с разными режимами фракционирования. Полученные данные были различными, однако во всех случаях продемонстрирован удовлетворительный уровень локального контроля (61-96% в течение 1 года) при невысоком уровне нейротоксичности (не более 10%) [16-19]. Minniti et al. [20] сравнили результаты лечения крупных очагов (>2 см) путем однофракционной СРХ и ГФСРТ (3 фракции по 9 Гр). При ГФСРТ получены лучшие показатели локального контроля, чем при однофракционной СРХ (90% против 77%, соответственно, $p=0,01$) и снижение риска радионекроза (9% против 18%, соответственно, $p=0,01$). Однако до настоящего времени не определены оптимальные режимы фракционирования в зависимости от объема очага, а также имеются ограничения, связанные с числом одновременно облучаемых мелких метастазов при ГФСРТ, проводимой на линейных ускорителях.

В 2009 г. Y. Higuchi et al. [21] предложили особый режим фракционирования, где интервал между каждой из трех фракций составлял 2 недели. За время интервала ко второму сеансу лечения происходило уменьшение объема метастатического очага в среднем на 18,8%, к третьему – на 39,8%. Такая редукция объема

опухоль приводит к уменьшению объема облучаемой здоровой мозговой ткани, окружающей опухоль и, соответственно, предполагает снижение уровня постлучевых осложнений. Данная методика получила название «three-stage radiosurgery». Несколько позже (2012 г.) S. Yomo et al. опубликовали результаты «two-stage radiosurgery», когда радиохирургия проводилась за два сеанса с интервалом в 4 недели [22]. За такой интервал происходило уменьшение опухоли ко второму сеансу в среднем на 46%, что позволяло подвести более высокую дозу, чем во время первого сеанса, при этом минимизировать нагрузку на здоровый мозг. Имеющиеся в литературе исследования подтверждают эффективность и безопасность «stage radiosurgery», однако число таких исследований ограничено [23–27]. Все эти исследования показали сопоставимые показатели локального контроля (>80%) и нейротоксичности ($G3 \leq 10\%$), но показатели общей выживаемости значительно варьировали (медиана 6,6–15,4 месяца), что, возможно, связано с разным исходным статусом пациентов, включенных в исследования (включение в некоторые исследования пациентов со статусом по шкале Карновского <70%). Работа, проведенная И. К. Осинным с соавт., показала, что ни объем, ни число очагов не влияли на показатели ОБ [25], в то время как Daisuke et al. отметили объем очага >20 см³ как предиктор плохого прогноза в отношении ОБ [26]. Те же авторы [26] высказали предположение, что максимальный допустимый объем для проведения «two-stage radiosurgery» – 30 см³, а исследование, проведенное Т. Serizawa et al., продемонстрировало приемлемые результаты «stage radiosurgery» при общем объеме очагов ≤ 50 см³ [27].

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные, до сих пор не установлен максимальный допустимый объем крупного очага и максимальный суммарный объем очагов, а также максимальное число облучаемых метастазов. Кроме того, нет однозначных рекомендаций, определяющих оптимальные дозы и режимы фракционирования для очагов разного размера и допустимые нагрузки на облучаемую здоровую ткань головного мозга. К тому же, четко не определены критерии отбора пациентов, у которых вышеуказанный метод будет иметь преимущества в сравнении со стандартным ОБГМ либо ГФСРТ.

Цель настоящего исследования – разработка режимов фракционирования при применении СРХ у неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга и апробация метода адаптивной стереотаксической радиохирургии (АСРХ).

Радиобиологическое обоснование и разработка метода адаптивной стереотаксической радиохирургии. Основываясь на анализе существующих методов лучевого лечения крупных метастазов в головном мозге, учитывая отсутствие единого мнения о показаниях, дозах, режимах фракционирования и необходимость дальнейших исследований в этом направлении, целесообразно использовать метод адаптивной

стереотаксической радиохирургии, где краевые дозы при первом сеансе радиохирургии будут коррелировать с первоначальным объемом облучаемого очага и по возможности изменяться в соотношении с изменением объема очага при последующих сеансах.

АСРХ – облучение в высоких дозах патологического очага за несколько сеансов, проведенных с большим временным интервалом, имеющих разные планы облучения, учитывающие произошедшие за период между сеансами изменения в очаге.

Для сравнения эффективности разрабатываемой АСРХ и однофракционной СРХ применена линейно-квадратичная модель, которая, несмотря на некоторые недостатки, в настоящее время признана наиболее совершенной и широко применяется в радиобиологии [28]. Режимы лучевой терапии с разным фракционированием дозы будут эквивалентными по биологическому эффекту, если они имеют одинаковую биологически эффективную дозу (biologically effective dose (BED) – доза, требуемая для достижения заданного эффекта при облучении бесконечно малыми дозами при бесконечно большом количестве фракций) [29]. Данная величина вычисляется по формуле 1:

$$BED = n \times РОД \times ОЭ \quad (1),$$

где n – количество фракций;

РОД – доза за одну фракцию;

ОЭ – относительная эффективность.

В свою очередь ОЭ определяется по формуле 2:

$$ОЭ = 1 + РОД/[α/β] \quad (2),$$

где $α/β$ – радиобиологический эквивалент (Гр).

На основании линейно-квадратичной модели были рассчитаны значения BED для опухоли (усредненное значение $α/β$ для основных морфологических вариантов метастазов в головном мозге составило 10,0 Гр) для стандартного однофракционного и разрабатываемого методов СРХ.

Если в качестве референсного значения дозы излучения, подводимой однократно при стандартной СРХ, использовать дозу 20,0 Гр, (эскалация дозы по отношению к рекомендуемым RTOG 90-05 [12] дозам для метастазов размером >2 см в максимальном диаметре), то значение BED_{опухоли} составит 60,0 Гр.

Для того чтобы получить аналогичные значения BED при разделении суммарной дозы на фракции при двухфракционном облучении, краевая доза при первой фракции должна составлять 12,0 Гр, при второй фракции – 12,0–15,0 Гр (адаптация дозы при уменьшении размеров метастаза), при трехфракционном – 10,0 Гр (BED_{опухоли} 2 фракции – 52,8–63,9 Гр, BED_{опухоли} 3 фракции – 60,0 Гр).

Сравнительная характеристика методов СРХ представлена в таблице.

Таблица. – Сравнительная характеристика методов СРХ

Table. – Comparative characteristics of CPX methods

Показатель	Метод проведения СРХ		
	Стандартная 1-фракционная СРХ	2-фракционная СРХ	3-фракционная СРХ
Число фракций	1	2	3
РОД, Гр	20,0	12,0; 15,0	12,0; 12,0
BED ($\alpha/\beta=10,0$), Гр	60,0	63,9	52,8
			60,0

При проведении облучения интервал между фракциями при двухфракционной АСРХ составляет 4 недели, для трехфракционной – 2 недели. Допустимый максимальный суммарный объем очагов не более 50 см³ (диаметр 2,1-4,0 см).

С целью минимизации лучевой нагрузки на здоровую ткань мозга и риска постлучевых осложнений при опухолях объемом >20 см³ применяется трехфракционная АСРХ, при объеме до 20 см³ – двухфракционная. Адаптация дозы при втором сеансе двухфракционной АСРХ осуществляется на основании степени редукции объема опухоли, с учетом объема здорового мозга, облучаемого дозой 12 Гр (≤ 10 см³). В связи с этим при уменьшении опухоли до объема <10 см³ предписанная краевая доза эскалируется до 15 Гр, при отсутствии редукции объема предписанная краевая доза не изменяется и составляет, как и при первой фракции, 12 Гр.

Материал и методы

Опыт применения метода адаптивной радиохирургии. В проспективное исследование включены 39 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым в 2018-2021 гг. в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова проведена АСРХ по разработанной методике на гамма-терапевтическом комплексе «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Швеция).

Критерии включения в исследование:

- 1) крупные метастазы в головном мозге 2,1-4,0 см в максимальном диаметре;
- 2) противопоказания к хирургическому лечению либо категорический отказ от него;
- 3) статус по шкале Карновского $\geq 60\%$;
- 4) отсутствие экстракраниальной прогрессии либо наличие резерва системного лечения;
- 5) общее число метастазов ≤ 10 ;
- 6) общий объем метастазов ≤ 50 см³.

В исследование не включались пациенты, ранее подвергнутые ОБГМ,

а также имевшие лептоменингеальную диссеминацию и крупные метастазы, расположенные в стволе головного мозга (продолговатый мозг, мост).

Источниками метастазирования были: рак лёгкого у 11 (28%), рак молочной железы у 8 (20,5%), меланома у 8 (20,5%), рак почки у 5 (13%), рак кишки у 3 (8%), другие у 4 (10%). Средний объем метастазов на момент первого сеанса составил 11,9 см³.

При соответствии пациентов критериям включения лечение осуществлялось по разработанной схеме (рис. 1).

Всем пациентам под местной анестезией была установлена стереотаксическая рама Лекселла модели G. Для анестезии использовалось 10 мл ропивакаина гидрохлорида 7,5 мг/мл или 10 мг/мл либо бупивакаина 5 мг/мл. После установки рамы выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения с целью получения информативных изображений, необходимых для корректного планирования радиохирургии. Исследования осуществлялись на магнитно-резонансном томографе Siemens Avanto, 1,5 Т (режим T1 с контрастным усилением, при необходимости – T1 без контрастного усиления, T2). Планирование радиохирургии осуществлялось на планирующей системе GammaPlan (версия 10.1). Мишенью для облучения были очаги патологического накопления контрастного вещества (по данным МРТ).

Интракраниальные очаги размером <2 см в максимальном диаметре облучались дозой 20-24 Гр по краю опухоли с учетом нагрузки на здоровую ткань мозга V12 Гр ≤ 10 см³, на ствол головного мозга V12 Гр <50 мм³. Максимальная доза на оптический аппарат не превышала 12 Гр, на ствол головного мозга – 18 Гр.

Контрольное МРТ головного мозга с контрастным усилением осуществлялось каждые 3 месяца с момента первого сеанса АСРХ, при ухудшении неврологического статуса пациента – внепланово. При оценке динамики со стороны облученных очагов использовались следующие критерии [30]: полный ответ – полное исчезновение ранее облученных образований; частичный ответ – уменьшение более чем на

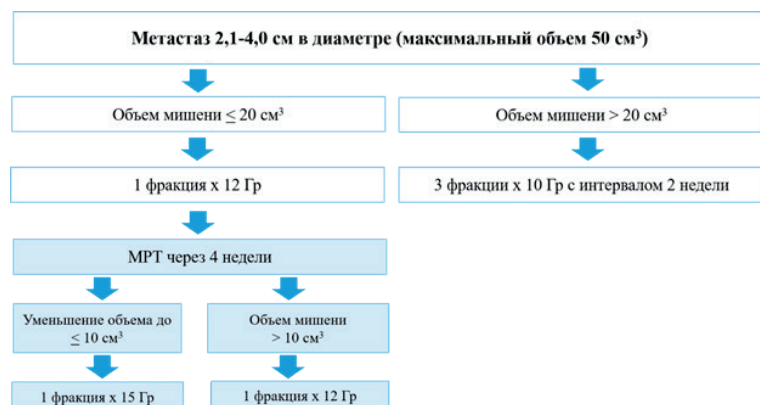


Рисунок 1. – Схема проведения АСРХ

Fig. 1. – Scheme of the ASRX

30% суммы наибольших размеров изначальных образований; стабилизация – менее чем частичная регрессия при отсутствии данных за прогрессирование; прогрессирование – увеличение более чем на 20% ранее определяемого очага поражения. При оценке эффекта от облучения под локальным контролем понимали отсутствие прогрессирования (т. е. полный, частичный ответ, стабилизацию либо рост метастаза менее чем на 20%).

При выявлении дальнейшего прогрессирования рассматривался вопрос о следующих вариантах лечения: повторная радиохирургия (при общем удовлетворительном состоянии пациента и наличии резерва для повторного стереотаксического облучения); облучение всего головного мозга при исчерпанных возможностях проведения СРХ; симптоматическая терапия при дальнейшей непереносимости специального лечения.

При оценке ОВ за начало наблюдения принималась дата первого сеанса СРХ, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины. Оценка ОВ была проведена с применением метода Каплана-Мейера, данные пациентов, которые были живы на момент анализа, рассматривались как цензурированные.

Результаты и обсуждение

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

Медиана ОВ в общей когорте составила 13,0 месяцев, одногодичная выживаемость – 75,0%. При оценке локального контроля отсутствие прогрессирования через 6 месяцев после облучения констатировано у 33 из 39 пациентов (84,6%).

На рисунке 2 представлены результаты лечения пациентки Ш., 57 лет, которой была проведена АСРХ по поводу единичного церебрального метастаза рака яичников. В связи с

локализацией очага в области таламуса хирургическая резекция была сопряжена с крайне высоким риском инвалидизации и летального исхода. Выраженный перифокальный отёк, дислокация срединных структур и максимальный диаметр очага 2,8 см ставили под сомнение безопасность однофракционной радиохирургии. С учетом вышеуказанных факторов было принято решение о проведении двухфракционной АСРХ на Гамма-ноже. На момент проведения первого сеанса состояние пациентки удовлетворительное, в неврологическом статусе доминировала общемозговая симптоматика. Статус по шкале Карновского составлял 80%, экстракраниального прогрессирования не зарегистрировано. По данным интроскопического МРТ (а), объем очага в таламусе слева составил 8,1 см³, других метастатических очагов не выявлено. На край опухоли была подведена доза 12 Гр, предписанная по 50% изодозе. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно. Был сделан интервал между сеансами 4 недели, во время которого проводилась терапия стероидами (дексаметазон 8 мг в сутки с постепенным снижением дозы). За время интервала проявлений острой токсичности не наблюдалось, статус по шкале Карновского улучшился до 90%. Через 4 недели (по данным МРТ с контрастным усилением) отмечалось уменьшение объема очага (до 4,6 см³) и зоны перифокального отека (б), в связи с чем доза при втором сеансе была эскалирована до 15 Гр. Объем здоровой мозговой ткани, получившей дозу 12 Гр, составил 2,66 см³. Второй сеанс пациентка также перенесла удовлетворительно. На контрольных МРТ головного мозга, которые выполнялись каждые 3 месяца после первого сеанса СРХ, наблюдалась постепенная редукция метастатического очага (в), признаков радионекроза не выявлено. Исследование, произведенное через 2,5 года после АСРХ, демонстрирует отсутствие признаков локального рецидива в зоне проведенного об-

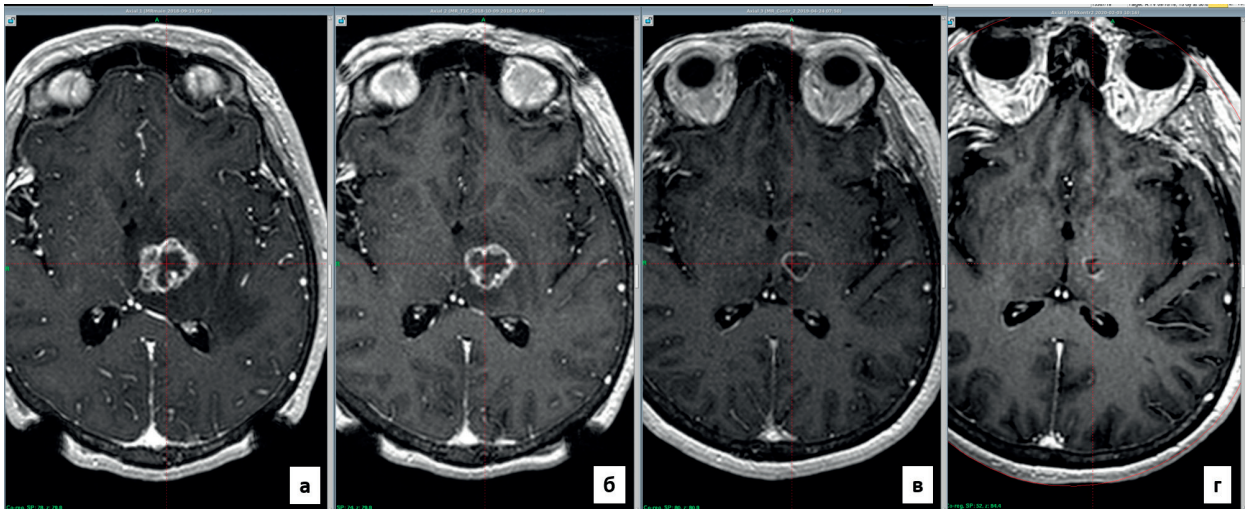


Рисунок 2. – Результаты лечения метастаза рака яичников у пациентки Ш. (МР изображения головного мозга: на момент первого сеанса АСРХ (а); на момент второго сеанса АСРХ (б); через 6 месяцев (в); через 2,5 года (г))
Fig. 2. – Results of treatment of metastasis of ovarian cancer in patient Sh. (MR images of the brain: at the time of the first session of ASRS (a); at the time of the second session of ASRS (b); after 6 months (c); after 2.5 years (d))

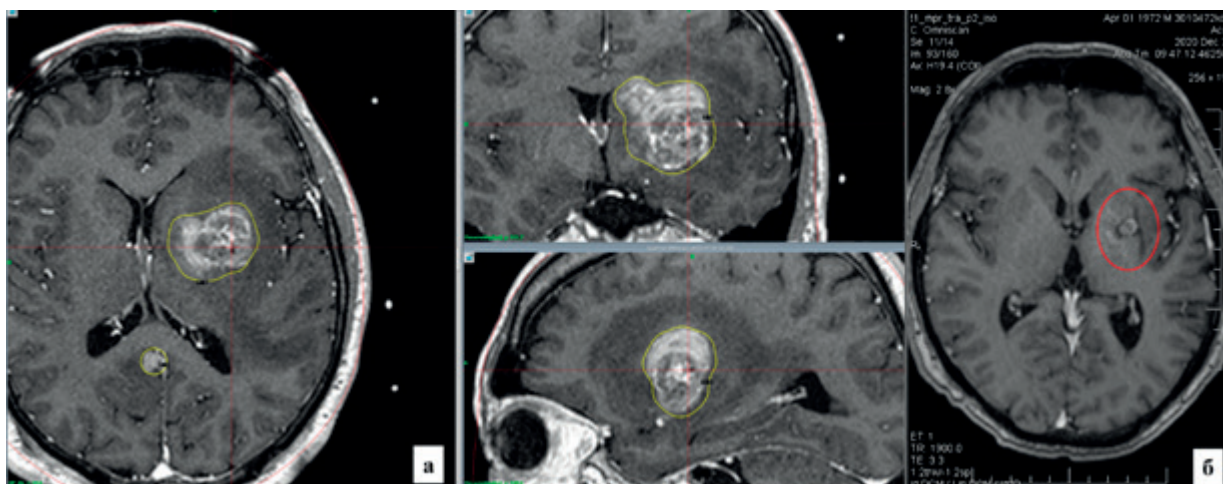


Рисунок 3. – План первого сеанса АСРХ пациента К. (а) и контрольное МР изображение через 9 месяцев (б)
 Fig. 3. – Plan of the first session of ASRS of patient K. (a) and control MR image after 9 months (b)

лучения (г) и дистантного интракраниального прогрессирования. За период наблюдения не отмечалось клинических проявлений острой и поздней нейротоксичности. Системного лечения пациентка не получала в связи с отсутствием экстракраниального прогрессирования.

На рисунке 3 представлен план лечения метастазов меланомы при первом сеансе АСРХ (а) и результат через 9 месяцев после первого сеанса АСРХ (б). У пациента К., 47 лет, по данным МРТ головного мозга было зарегистрировано 2 церебральных метастаза меланомы. Максимальный диаметр очага в левом полушарии головного мозга составлял 3,9 см, имел признаки подострого кровоизлияния и был окружен обширной зоной перифокального отека. Метастаз в правом полушарии имел диаметр 0,5 см. В неврологическом статусе имелись изменения в виде моторной афазии. Статус по шкале Карновского составлял 70%. По поводу экстракраниальных метастазов ранее было проведено хирургическое лечение. В связи с расположением крупного церебрального очага в функционально значимой зоне в хирургической резекции пациенту отказано. Было решено провести трехфракционную радиохимию. На момент первого сеанса АСРХ объем крупного метастаза составлял 21 см³. Предписанная доза составила 10 Гр, предписанная изодоза 50%. Второй метастаз пролечен в ходе первого сеанса, на него была подведена доза 24 Гр по 50% изодозе однократно.

Литература

1. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System / J. S. Barnholtz-Sloan [et al.] // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 14. – P. 2865-2872. – doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск : Профессиональные издания, 2019. – 616 с.
3. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis / R. D. Tendulkar [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. – Vol. 66, № 3. – P. 810-817. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.003.
4. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases / D. Kondziolka [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1999. – Vol. 45, № 2. – P. 427-434. – doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
5. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC\$3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial / P. D. Brown [et al.]

Ко второму и третьему сеансам АСРХ наблюдалось уменьшение объема крупного очага до 16 см³ и 11 см³, соответственно, проведено планирование радиохимию соответственно измененным объемам в той же дозе (10 Гр по 50% изодозе). В интервалах между сеансами и после завершения АСРХ пациенту проводилась терапия дексаметазоном. За период наблюдения у пациента не наблюдалось признаков нейротоксичности, Статус по шкале Карновского улучшился до 80%, речь полностью восстановилась. Контрольное изображение через 9 месяцев (б) демонстрирует отсутствие опухолевого роста (полный эффект) и лучевой токсичности (радионекроза) в зоне воздействия.

Заключение

Анализ данных литературы и собственный предварительный опыт демонстрируют актуальность разработки и внедрения в практику метода АСРХ при лечении неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Необходим более длительный период наблюдения группы пациентов для адекватной оценки факторов риска интракраниального прогрессирования при использовании данного метода. Особого внимания и детального изучения требует вопрос оценки частоты лучевых повреждений и их влияния на качество жизни пациентов.

- // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1049-1060. – doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.
6. The potential role of myofibroblasts in the obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery / G. T. Szeifert [et al.] // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 40, № 1. – P. 61-66. – doi: 10.1097/00006123-199701000-00013.
 7. Radiosurgery and fractionated radiation therapy: comparison of different techniques in an in vivo rat glioma model / D. Kondziolka [et al.] // *Journal of Neurosurgery.* – 1996. – Vol. 84, № 6. – P. 1033-1038. – doi: 10.3171/jns.1996.84.6.1033.
 8. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901) / M. Yamamoto [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 387-395. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
 9. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site / D. W. Golden [et al.] // *J Neurosurg.* – 2008. – Vol. 109. – P. 77-86. – doi: 10.3171/JNS/2008/109/12/S13.
 10. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial / E. L. Chang [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, № 11. – P. 1037-1044. – doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
 11. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial / P. D. Brown [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316, № 4. – P. 401-409. – doi: 10.1001/jama.2016.9839.
 12. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 / E. Shaw [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 291-298. – doi: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
 13. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin / M. A. Vogelbaum [et al.] // *J Neurosurg.* – 2006. – Vol. 104, № 6. – P. 907-912. – doi: 10.3171/jns.2006.104.6.907.
 14. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors / T. Korytko [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 64, № 2. – P. 419-424. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.980.
 15. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis / G. Minniti [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 48. – doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
 16. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases / A. Narayana [et al.] // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2007. – Vol. 85, № 2-3. – P. 82-87. – doi: 10.1159/000097923.
 17. Local progression and pseudo progression after single fraction or fractionated stereotactic radiotherapy for large brain metastases. A single centre study / R. Wiggensraad [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 2012. – Vol. 188, № 8. – P. 696-701. – doi: 10.1007/s00066-012-0122-3.
 18. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection / P. Navarria [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 76. – doi: 10.1186/s13014-016-0653-3.
 19. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases / G. Minniti [et al.] // *J Neurooncol.* – 2014. – Vol. 117, № 2. – P. 295-301. – doi: 10.1007/s11060-014-1388-3.
 20. Single-fraction versus multifraction (3×9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: a comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis / G. Minniti [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – Vol. 95, № 4. – P. 1142-1148. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013.
 21. Three-Stage Stereotactic Radiotherapy without Whole Brain Irradiation for Large Metastatic Brain Tumors / Y. Higuchi [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol. 74, № 5. – P. 1543-1548. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
 22. Yomo, S. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors / S. Yomo, M. Hayashi, C. Nicholson // *J Neurooncol.* – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. 159-65. – doi: 10.1007/s11060-012-0882-8.
 23. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥2 cm / L. Angelov [et al.] // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 129, № 2. – P. 366-82. – doi: 10.3171/2017.3.JNS162532.
 24. Three-stage Gamma Knife treatment for metastatic brain tumors larger 10 cm³: a 2-institute study including re-analyses of earlier results using competing risk analysis / M. Yamamoto [et al.] // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 129, № 1. – P. 77-85. – doi: 10.3171/2018.7.GKS181392.
 25. Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга / И. К. Осинцов [et al.] // *Нейрохирургия.* – 2021. – Т. 23, № 1. – P. 26-37. – doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37.
 26. Comparison of two-staged Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers / D. Ito [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2020. – Vol. 147, № 1. – P. 237-246. – doi: 10.1007/s11060-020-03421-y.
 27. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study / T. Serizawa [et al.] // *J Neurosurg.* – 2019. – Vol. 131, № 1. – P. 227-237. – doi: 10.3171/2018.4.JNS172596.
 28. Brenner, D. J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction / D. J. Brenner // *Seminars in radiation oncology.* – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 234-239. – doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004.
 29. Fowler, J. F. The Linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy / J. F. Fowler // *BJR.* – 1989. – Vol. 6, № 740. – P. 679-694. – doi: 10.1259/0007-1285-62-740-679.
 30. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228-247. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

References

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
2. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинический протокол. Минск: Профессиональные издания; 2019. 616 p. (Russian).
3. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, Vogelbaum MA, Toms SA, Jin T, Suh JH. RPA classification has prognostic

- significance for surgically resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):810-817. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.003.
4. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):427-34. doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
 5. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.
 6. Szeifert GT, Kemeny AA, Timperley WR, Forster DM. The potential role of myofibroblasts in the obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery. *Neurosurgery.* 1997;40(1):61-65. doi: 10.1097/00006123-199701000-00013.
 7. Kondziolka D, Somaza S, Comey C, Lunsford LD, Claassen D, Pandalai S, Maitz A, Flickinger JC. Radiosurgery and fractionated radiation therapy: comparison of different techniques in an in vivo rat glioma model. *Journal of Neurosurgery.* 1996;84(6):1033-1038. doi: 10.3171/jns.1996.84.6.1033.
 8. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901). *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-395. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
 9. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamur JL, Sneed PK. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg.* 2008;109:77-86. doi: 10.3171/JNS/2008/109/12/S13.
 10. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornuth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-1044. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
 11. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-409. doi: 10.1001/jama.2016.9839.
 12. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291-298. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
 13. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee SY, Li L, Barnett GH, Suh JH. Lee Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg.* 2006;104(6):907-912. doi: 10.3171/jns.2006.104.6.907.
 14. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ and Einstein DB: 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):419-424. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.980.
 15. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
 16. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, Gutin PH. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007;85(2-3):82-87. doi: 10.1159/000097923.
 17. Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Mast M, Molenaar R, Kal HB, Lycklama à Nijeholt G, Vecht C, Struikmans H. Local progression and pseudo progression after single fraction or fractionated stereotactic radiotherapy for large brain metastases. A single centre study. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(8):696-701. doi: 10.1007/s00066-012-0122-3.
 18. Navarria P, Pessina F, Cozzi L, Ascolese AM, De Rose F, Fogliata A, Franzese C, Franceschini D, Tozzi A, D'Agostino G, Comito T, Iftode C, Maggi G, Reggiori G, Bello L, Scorsetti M. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection. *Radiat Oncol.* 2016;11:76. doi: 10.1186/s13014-016-0653-3.
 19. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, Osti MF, Ramella S, Enrici RM, Trodella L. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014;117(2):295-301. doi: 10.1007/s11060-014-1388-3.
 20. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, Osti M, Enrici RM, Esposito V. Single-fraction versus multifraction (3×9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: a comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1142-1148. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013.
 21. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, Iwadate Y, Saeki N. Three-Stage Stereotactic Radiotherapy without Whole Brain Irradiation for Large Metastatic Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1543-1548. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
 22. Yomo S, Hayashi M, Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol.* 2012;109(1):159-165. doi: 10.1007/s11060-012-0882-8.
 23. Angelov L, Mohammadi AM, Bennett EE, Abbassy M, Elson P, Chao ST, Montgomery JS, Habboub G, Vogelbaum MA, Suh JH, Murphy ES, Ahluwalia MS, Nagel SJ, Barnett GH. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg.* 2018;129(2):366-382. doi: 10.3171/2017.3.JNS162532.
 24. Yamamoto M, Higuchi Y, Serizawa T, Kawabe T, Nagano O, Sato Y, Koiso T, Watanabe S, Aiyama H, Kasuya H. Three-stage Gamma Knife treatment for metastatic brain tumors larger 10 cm³: a 2-institute study including re-analyses of earlier results using compet-

- ing risk analysis. *J Neurosurg.* 2018;129(1):77-85. doi: 10.3171/2018.7.GKS181392.
25. Osinov IK, Golanov AV, Banov SM, Artemenkova AE, Kostjuchenko VV, Dalechina AV. Stazhировannaja radiohirurgija v lechenii pacientov s metastaticheskim porazheniem golovnoego mozga [Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases]. *Nejrohirurgija [Russian Journal of Neurosurgery]*. 2021;23(1):26-37. doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37. (Russian).
 26. Ito D, Aoyagi K, Nagano O, Serizawa T, Iwadata Y, Higuchi Y. Comparison of two-staged Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers. *Journal of Neuro-Oncology.* 2020;147(1):237-246. doi: 10.1007/s11060-020-03421-y.
 27. Serizawa T, Higuchi Y, Yamamoto M, Matsunaga S, Nagano O, Sato Y, Aoyagi K, Yomo S, Koiso T, Hasegawa T, Nakazaki K, Moriki A, Kondoh T, Nagatomo Y, Okamoto H, Kohda Y, Kawai H, Shidoh S, Shibazaki T, Onoue S, Kenai H, Inoue A, Mori H. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J Neurosurg.* 2019;131(1):227-237. doi: 10.3171/2018.4.JNS172596.
 28. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars in radiation oncology.* 2008;18(4):234-239. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004.
 29. Fowler JF. The Linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *BJR.* 1989;6(740):679-694. doi: 10.1259/0007-1285-62-740-679.
 30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

DEVELOPMENT AND APPROBATION OF THE METHOD OF ADAPTIVE RADIOSURGERY IN PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN LESION

V. A. Hizemava

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

Background. Intracranial metastases are detected in more than 20% of patients with advanced cancer; they dramatically worsen the prognosis for life and are one of the most common causes of death. Surgical resection and whole brain radiotherapy have been considered the standard treatments for cerebral metastases for many decades. Stereotactic radiosurgery (SRS) is increasingly used in the treatment of intracranial metastases. However, the treatment of large metastases by single-fraction SRS is problematic, since the administration of a dose that provides a sufficient level of local control is associated with a high risk of severe post-radiation complications.

Purpose. To develop modes of fractionation for the use of SRS in irresectable patients with metastatic brain lesions and approve the method of adaptive stereotactic radiosurgery (ASRS).

Material and methods. The study included 39 patients with metastatic brain lesions, who in 2018-2021 underwent a two-fraction or three-fraction ASRS according to the developed method using the gamma-therapeutic complex "Gamma Knife Perfexion" (Elekta, Sweden). The average volume of metastases at the time of the first session was 11.9 cm³.

Results. The median overall survival in the general cohort was 13.0 months, 1-year survival rate was 75.0%. When assessing local control, the absence of progression 6 months after irradiation was found in 33 out of 39 patients (84.6%).

Conclusions. Analysis of literature data and our own preliminary experience demonstrate the relevance of the development and implementation of the ASRS method in the treatment of irresectable patients with metastatic brain lesions.

Keywords: Adaptive radiosurgery, neurotoxicity, local control, metastatic brain lesion, Gamma Knife.

For citation: Hizemava VA. Development and approbation of the method of adaptive radiosurgery in patients with metastatic brain injury. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(6):587-595. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-587-595>.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Гиземова Ольга Анатольевна / Hizemava Volha, e-mail: gizemova@mail.ru

Поступила / Received: 07.09.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.11.2021