

ФАКТОРЫ РИСКА ЛОКАЛЬНОГО И ДИСТАНТНОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ВСЕГО ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Беликова¹, В.А. Герасимов², С.А. Иванов², П.В. Даценко¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск

Цель: Поиск объективных критериев локального и дистантного прогрессирования процесса метастазирования после проведения лучевой терапии на весь объем головного мозга (WBRT).

Материал и методы: У 116 пациентов с немелкоклеточным раком легкого ($n=49$) и раком молочной железы ($n=67$) после констатации метастатического поражения головного мозга в отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с января 2014 г. проведена WBRT. У всех пациентов использована предписанная доза 3 Гр, программа лечения за 10 фракций до СОД 30 Гр осуществлена у 76,7 %, за 12 фракций до СОД 36 Гр – у 22,6 % соответственно. В последующем буст был использован у 39 пациентов (33,6 %).

Результаты: Локальное прогрессирование (рост имевшихся до WBRT метастазов) отмечено в 19,8 %, дистантное (появление новых очагов) – в 31,8 %, канцероматоз мозговых оболочек – в 6,9 %. Нередко больные имели сочетанный характер прогрессирования (21,5 %). По данным многофакторного анализа с помощью модели пропорциональных рисков выделены четыре независимых фактора прогрессирования в ЦНС после WBRT: суммарный объема метастатического поражения головного мозга ($OR=1,024$; $p<0,0001$), максимальный размер метастатического очага ($OR=0,626$; $p<0,0001$), канцероматоз мозговых оболочек ($OR=2,917$; $p=0,002$). При этом неблагоприятными предикторами стали объем метастазов ≥ 40 см³ ($OR=6,270$; $p<0,0001$) и поперечный размер наиболее крупного из них более 4 см ($OR=5,147$; $p=0,001$). Четвертым фактором локального и дистантного прогрессирования стал индекс гомогенности, рассчитанный учетом показателей D95 и D5 ($OR=1,045$; $p<0,0001$) с неблагоприятным уровнем H1 ≥ 15 ($OR=5,988$; $p<0,0001$). Медиана локального и дистантного прогрессирования при гомогенном распределении (H1 <15) составила 15,6 мес, при H1 ≥ 15 – только 6,1 мес ($p=0,038$).

Заключение: На основании проведенного анализа выделены факторы, позволяющие определить группы прогноза безрецидивной выживаемости пациентов. На часть из них врач не может повлиять, поскольку они связаны с распространенностью метастатического процесса по центральной нервной системе. Для радиолога наиболее значимым является гомогенное распределение дозы внутри клинического объема мишени (CTV). Есть прямая возможность путем улучшения качества планов лучевой терапии уменьшить локальное прогрессирование.

Ключевые слова: локальное и дистантное прогрессирование метастазов, облучение всего объема головного мозга, факторы риска

Введение

Метастазы в головной мозг встречаются с частотой до 20–40 % у пациентов при различных онкологических заболеваниях, наиболее часто при раке легких и молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Только в США ежегодно проходят лучевую терапию на весь объем головного мозга (WBRT) около 200 тыс. человек [1]. Достижения в области системной терапии, нейрохирургии и стереотаксической радиохирургии привели к переоценке роли WBRT при метастатическом поражении головного мозга [3].

Ни в одном из рандомизированных исследований с измененными режимами фракционирования по сравнению со стандартным WBRT (30 Гр за 10 фракций) не было обнаружено преимуществ в общей выживаемости [2]. Краткосрочный курс WBRT с 5 фракциями по 4 Гр обеспечивает местный контроль над внутричерепными метастазами, аналогичный режимам WBRT с низкими дозами на фракцию и более высоким уровнем суммарной дозы [4]. Однако при ожидаемой долгосрочной выживаемости с целью предотвращения нейрокогнитивной дисфункции, которая увеличивается с ростом дозы за фракцию [5], следует применять режимы WBRT с более низкой разовой дозой.

Рак молочной железы заслуживает особого внимания с точки зрения продолжительности жизни пациентов с диагностированными метастазами в головной мозг. Исторически WBRT была основным методом лечения [6], оптимальными вариантами фракционирования при этой нозологической форме являются 30 Гр, подведенные за 10 фракций или 40 Гр за 20 фракций [4].

Если по данным на 1980 г. полный или частичный ответ после WBRT достигался в 30–60 % случаев [8], то более поздние работы при РМЖ сообщают о 82 %-ом объективном ответе у пациентов с множественными метастазами в головной мозг с последующим продолженным ростом у 15 из 26 пациентов [9].

В работе Nieder C. et al отмечено, что пациенты с РМЖ и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) имеют большую вероятность стойкого ответа после WBRT по сравнению с другими нозологическими формами рака. Показано, что объем метастазов в головной мозг является более важным фактором, чем количество метастазов после WBRT (30 Гр за 10 фракций), частота полной ремиссии составила 52 % для

метастазов менее 0,5 см³ и 0 % для метастазов более 10 см³. Однако частота объективного ответа была значимой даже при крупных метастазах с обширной зоной некроза. При многофакторном анализе малый объем и отсутствие некроза стали наиболее важными прогностическими факторами достижения полной ремиссии [7].

После стереотаксической радиохирургии (SRS) канцероматоз мозговых оболочек диагностирован у 21 из 165 пациентов (13 %) в среднем через 5 мес (2–33). Частота лептотомингеального поражения при РМЖ составила 24 % (95 % ДИ, 9–41 %) по сравнению с 9 % (95 % ДИ, 5–14 %) для пациентов с прочими нозологическими формами рака ($p=0,004$) [10].

Количество метастазов не менее 4 и РМЖ стали основными факторами риска лептотомингеального поражения по данным монофакторного и многофакторного анализа ($p<0,05$), при этом добавление WBRT к SRS ($n=177$) по данным многомерного анализа снижает риск канцероматоза по сравнению с SRS ($n=650$; $p=0,045$) [11].

В одном из редких литературных обзоров 2014 г., посвященных облучению всего объема головного мозга при РМЖ, авторы подчеркивают, что несмотря на относительно хорошую частоту ответа, одной WBRT недостаточно для лечения олигометастатического поражения головного мозга, и ее следует рассматривать только при множественных (более 4) метастазах [12].

С сентября 1980 г. проводилось проспективное рандомизированное исследование для определения оптимального режима фракционирования WBRT при НМРЛ с метастазами в головной мозг. В первой части (с сентября 1980 г. по декабрь 1984 г.) методом случайных выборок изучены схемы с суммарной дозой 30 Гр, подведенной за 10 фракций и 50 Гр за 20 фракций. Полугодовая выживаемость составила 42 % после короткого курса и 14 % после длительного курса WBRT ($p<0,05$) [13]. Исследование было продолжено с января 1985 г. по апрель 1992 г., в нем участвовали 162 пациента с метастазами НМРЛ в головной мозг. Применялись различные режимы лучевой терапии в зависимости от нормального и повышенного уровня ЛДГ. По мнению авторов, курс WBRT (30 Гр за 10 фракций) предпочтительней как при нормальном, так и повышенном уровне ЛДГ [14].

Для НМРЛ при наличии от 1 до 4 метастазов в головной мозг оценен терапевтический эффект WBRT. Анализ двух рандомизированных исследований показал, что добавление WBRT к SRS по сравнению с SRS значительно увеличивало время до внутричерепного прогрессирования как в группе с GPA<2 (HR 5,46; 95 % ДИ: 2,09–14,22; $p=0,0005$), так и при классах GPA≥2 (HR 4,24; 95 % ДИ: 2,24–8,04; $p<0,00001$) [15].

Проведена оценка эффективности WBRT (доза 30 Гр за 10 фракций) у пациентов с EGFR-мутантной аденокарциномой легкого с множественными метастазами в мозг (не менее 3). Объективный ответ был значительно лучше в группе с началом WBRT до назначения таргетной терапии (82 %, 64 % и 63 %) по сравнению с группами одновременной WBRT и WBRT после назначения таргетной терапии ($p=0,004$). Медиана выживаемости в рассматриваемых группах составила 36, 25 и 25 мес соответственно ($p=0,006$) [16].

В похожем исследовании медиана внутричерепного прогрессирования при сочетании WBRT и таргетной терапии составила 30 мес, при таргетной терапии – только 18,2 мес ($p=0,001$). Общая выживаемость и время до внутричерепного прогрессирования у пациентов с олигометастазами (не более 3 очагов) и множественным метастатическим поражением существенно не отличалась ($p=0,104$ и $p=0,357$ соответственно) [17].

В 2018 г. опубликованы расширенные данные мета-анализа, включающие 54 опубликованных исследования при разных нозологических формах рака. Добавление SRS к WBRT улучшает местный контроль над метастазами в головной мозг в течение одного года по сравнению с WBRT ($p=0,0001$). При этом показатели общей выживаемости в обеих группах были одинаковыми ($p=0,99$) [2].

Целью исследования является поиск объективных критериев локального и дистантного прогрессирования опухолевого процесса после WBRT. Задачей – изучение значимости предикторов, в том числе и различных радиотерапевтических параметров, влияющих на безрецидивную выживаемость.

Материал и методы

116 пациентам после констатации метастатического поражения головного мозга в от-

деле лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с января 2014 г. проведена WBRT. Рак молочной железы диагностирован у 67 (57,8 %), НМРЛ – у 49 (42,2 %) больных соответственно. У всех больных оценен функциональный статус по шкале Карновского (KPS) как до микрохирургического вмешательства или терапии дексаметазоном на максимально низком уровне, так и перед началом лучевой терапии.

Микрохирургическое вмешательство при наличии симптомных метастазов проведено у 43 (37,1 %) из 116 пациентов. Химиотерапия одной линии осуществлена у 42 (36,2 %), 2 линий – у 22 (19 %), нескольких линий – у 20 (17,2 %), не проводилась – у 32 (27,6 %) пациентов соответственно. После WBRT специальное лекарственное лечение продолжено у 84 (72,4 %) пациентов, таргетная терапия на различных этапах использована у 34 (29,3 %) больных.

Не контролируемый местный процесс (не проведена операция на первичном очаге или зафиксирован местный продолженный рост) диагностирован у 40 (34,5 %) пациентов.

Солитарный характер поражения головного мозга отмечен в 22,4 %, олигометастазы – в 11,2 %, множественные – в 66,4 % соответственно (от 4 до 10 – в 36,2 %, а от 11 до 60 – в 28,4 %). Количество метастазов колебалось от 1 до 60 с медианой 6 (95 % ДИ: 4,5–6,5).

Объем метастатического поражения головного мозга колебался от 1,148 см³ до 181,83 см³ с медианой 15,468 (95 % ДИ: 12,55–18,88), при этом у 19 он был более 40 см³.

Не контролируемый экстракраниальный процесс отмечен в 42,2 %, контролируемый – в 26,7 %, отсутствие экстракраниальных метастазов – в 31,1 %. Факт метастатического поражения печени зафиксирован у 19 % пациентов, легких – у 36,2 % соответственно.

Функциональный статус до начала лечения на максимально низком уровне в 32,8 % случаев соответствовал 60 и менее процентам по KPS, перед началом WBRT – только у 12,9 % пациентов соответственно.

Факт канцероматоза мозговых оболочек зафиксирован у 17,2 % больных, дислокация срединных структур колебалась от 0 до 17 мм со средним значением 2,27 мм (95 % ДИ: 1,57–3,02).

Лучевой этап осуществлялся на линейных ускорителях электронов с системой рентгеновской навигации и возможностью создания планов с модуляцией интенсивности пучка (3 уровень оснащения) в 40,5 %, на линейных ускорителях (2 уровень оснащения) – 45,7 %, на гамма-установках с возможностью 3D планирования – 13,8 % соответственно. У всех пациентов использована предписанная доза 3 Гр, программа лечения за 10 фракций до СОД 30 Гр осуществлена у 76,7 %, за 12 фракций до СОД 36 Гр – у 22,6 % соответственно. Двое пациентов (1,7 %) не закончили лечение из-за развития летальных осложнений. В последующем буст был использован у 39 пациентов (33,6 %).

Планируемый объем облучения определялся как:

- ✓ GTV (gross tumor volume) – основной объем опухоли, обязательно проводилось оконтуривание всех метастазов с расчетом их объема.
- ✓ CTV (clinical target volume) – клинический объем мишени, включающий весь объем головного мозга по внутренним костным структурам, при этом $GTV < CTV$.
- ✓ PTV (planning target volume): при наличии канцероматоза мозговых оболочек CTV плюс 5 мм для адекватного захвата зоны канцероматоза.
- ✓ Предписанная доза составила 3 Гр, при этом не менее чем 90% объема CTV/PTV должна была быть покрыта дозой 2,7 Гр (90 % от предписанной дозы).

На каждого больного в электронную базу данных SPSS 20 включены индивидуальные радиотерапевтические параметры, полученные с помощью интегрированной платформы Focal: объемы GTV, CTV, PTV, минимальная, максимальная, средняя доза (mean) и предписанная (D_{pr}) дозы, V_{100} , V_{90} , D_{95} , D_5 , D_{90} , D_{10} и ряд прочих показателей.

Средняя доза (mean dose). Минимальный уровень составил 2,28 Гр, максимальный – 3,24 Гр с медианой средней дозы 2,95 Гр (95 % ДИ: 2,94–2,96).

Минимальная доза. Значения минимальной дозы находились в диапазоне от 0,17 Гр до 2,87 Гр с медианой 2,23 Гр (95 % ДИ: 2,09–2,35).

Максимальная доза. Охват максимальных доз составил от 2,91 до 3,48 Гр с медианой 3,12 Гр (95 % ДИ: 3,11–3,13).

Охват CTV дозой 3 Гр. Покрытие CTV предписанной дозой 3 Гр в нашем исследова-

нии было от 0 % до 95,11 % с медианой 56,61 % (95 % ДИ: 51,8–61,0).

Параметры гомогенности. Для фракционного курса лучевой терапии обычно используется формула $HI = (D_5 - D_{95}) / D_{pr} \times 100$. В нашем исследовании для расчета индекса гомогенности мы использовали показатели D_{95} и D_5 .

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплана–Мейера.

Различия между кривыми Каплана–Мейера определялись с использованием лог-рангового критерия (одномерный анализ), прогностические факторы считались значимыми при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса), в него были включены предикторы, которые оказались значимыми при монофакторном анализе ($p < 0,05$), так и прочие параметрические и непараметрические переменные. В модели пропорциональных рисков $\text{Exp}(B)$ отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR или relative risk, RR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне $p < 0,05$.

Результаты

На январь 2021 г. зафиксирована дата летального исхода у 97 пациентов (83,6 %), при этом от прогрессирования в ЦНС умерло 49,1 %. У 51 больного (44 %) после WBRT не зафиксировано данных за прогрессирование в ЦНС, медиана наблюдения составила 6,8 мес (максимально – 61,8 мес). Локальное прогрессирование (рост имевшихся до WBRT метастазов) отмечено в 19,8 %, дистантное (появление новых очагов) – в 31,8 %, канцероматоз мозговых оболочек – в 6,9 %. Нередко больные имели сочетанный характер прогрессирования (21,5 %).

Регрессионная модель выживаемости Кокса (многофакторный анализ) выявила ряд значимых факторов прогрессирования в головном мозге после проведенной ранее WBRT: суммарный объем метастазов ($OR = 1,024$; $p < 0,0001$), максимальный размер метастатического очага ($OR = 0,626$; $p < 0,0001$), канцероматоз мозговых оболочек ($OR = 2,917$; $p = 0,002$). Неблагоприятным предиктором стал суммарный объем $\geq 40 \text{ см}^3$ ($OR = 6,270$; 95 % ДИ: 2,76–14,26, $p < 0,0001$). Если поперечный размер наиболее крупного метастаза превышал 4 см, риск реци-

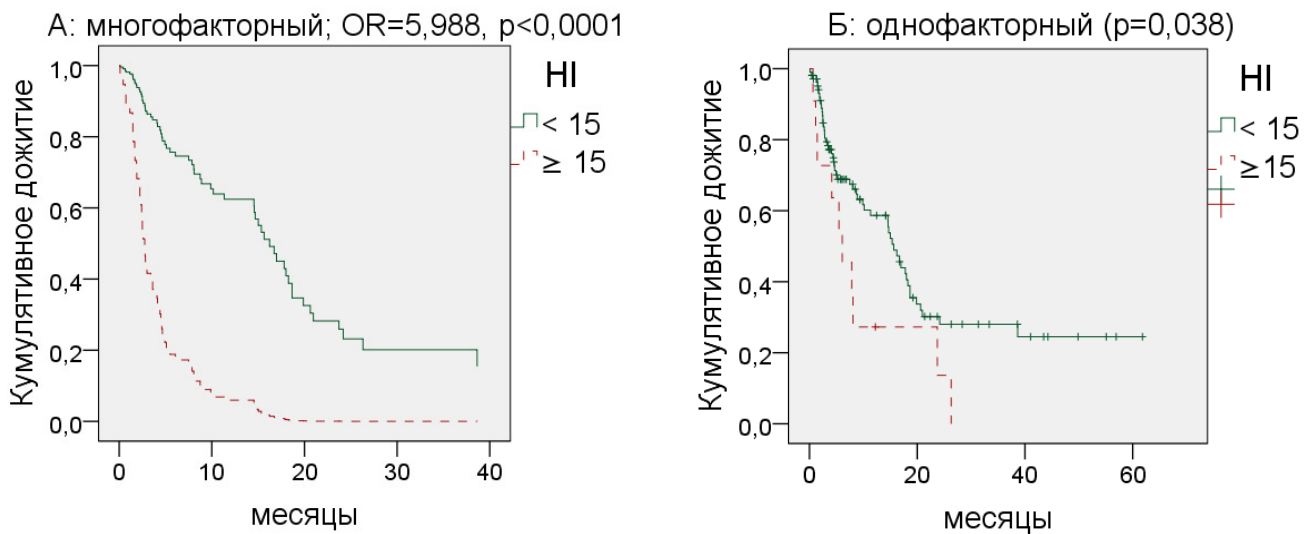


Рис. 1. Кривые времени дожития по критерию прогрессирования в ЦНС после WBRT в зависимости от уровня гомогенности с учетом показателей D_{95} и D_5 по данным многофакторного (А) и монофакторного анализа (Б)

дива после WBRT был выше (OR=5,147; 95 % ДИ: 1,98–13,39, $p=0,001$).

Четвертым предиктором локального и дистантного прогрессирования стал уровень гомогенности HI, рассчитанный учетом показателей D_{95} и D_5 (OR=1,045; $p<0,0001$). Для уровней гомогенности неблагоприятным оказалось значение $HI \geq 15$ (OR=5,988; 95 % ДИ: 2,71–13,23, $p<0,0001$). При этом данный фактор имел значимость и при монофакторном анализе. Медиана локального и дистантного прогрессирования при гомогенном распределении ($HI < 15$) составила 15,6 мес, при $HI \geq 15$ – только 6,1 мес ($p=0,038$). Графики дожития представлены на рис. 1.

Уровень гомогенности при проведении WBRT

Для фракционного курса с предписанной дозой 3 Гр мы использовали формулу $HI = (D_5 - D_{95}) / D_{pr} \times 100$, при этом на каждого пролеченного пациента в электронную базу SPSS бы-

ли введены показатели D_{95} и D_5 . Предписанная доза всегда равнялась 3 Гр ($D_{pr}=3$). Следует подчеркнуть, что значение средней дозы должно быть максимально приближенным к предписанной дозе. Параметры гомогенности на аппаратах разного уровня оснащения представлены в табл. 1.

Таким образом, даже на гамма-установках с возможностью 3D планирования можно создать адекватный уровень гомогенности, однако оптимальными аппаратами при проведении WBRT являются линейные ускорители. Рекомендуемое и стандартное дозное распределение при облучение всего объема головного мозга представлено на рис. 2.

В первом случае после загрузки в систему планирования КТ- и МРТ-изображения высокого разрешения в формате DICOM и их совмещения были оконтурены все имеющиеся у пациента метастазы. Радиологическая мишень (объем головного мозга по внутренним костным структурам) составил 1559,88 см³, объем метастазов – 48,11 см³, средняя доза – 3,033 Гр,

Таблица 1

Параметры гомогенности на аппаратах разного уровня оснащения

Уровень оснащения	HI _{min}	HI _{max}	95,0 % ДИ для средних значений	HI (среднее)	HI ≥ 15 %
1	7,70	91,57	9,47 – 28,61	16,3	31,3 %
2	5,67	26,53	9,94 – 11,87	10,8	9,4 %
3	4,20	18,4	8,22 – 9,71	8,9	4,3 %

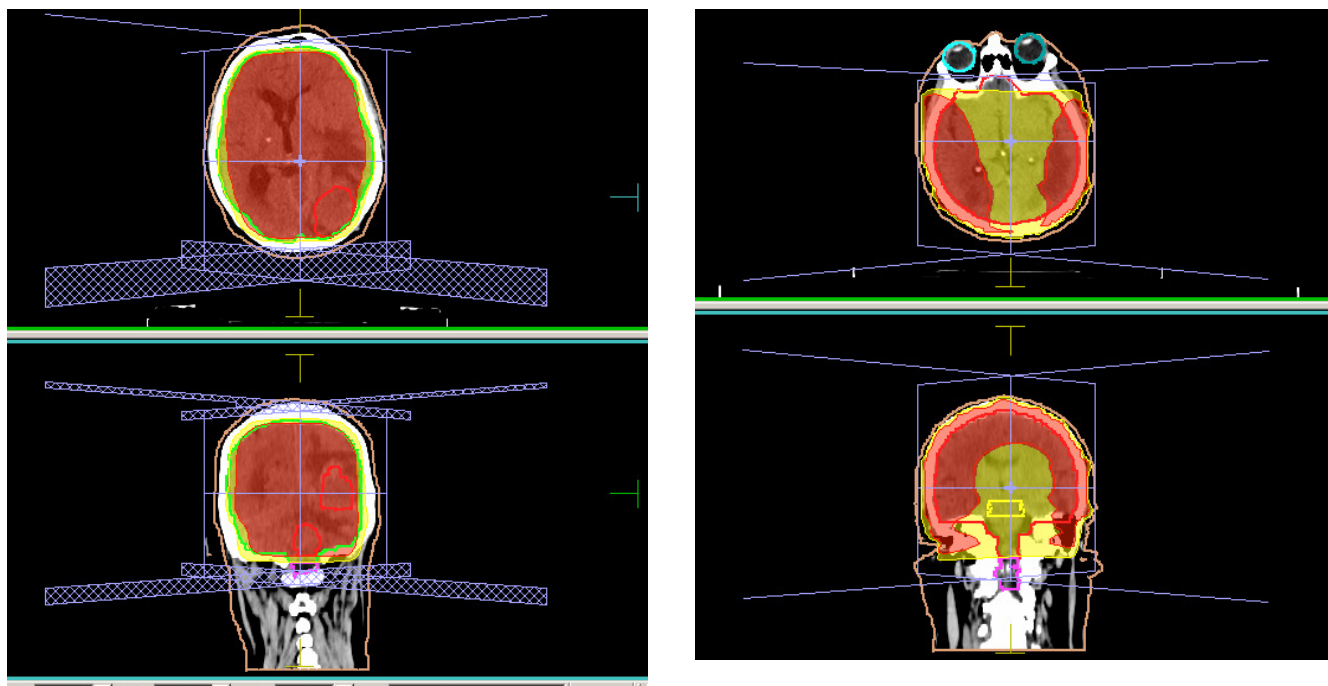


Рис. 2. Рекомендуемое (слева) и стандартное (справа) дозное распределение при облучение всего объема головного мозга на линейном ускорителе

дозой 2,7 Гр покрыто 99,05 % СТВ, НI=8,51. Во втором случае планирование осуществлено только по данным КТ-изображений. Радиологическая мишень (СТВ) – 1059,50 см³, объем метастазов не рассматривался, средняя доза – 2,920 Гр, доза 2,7 Гр покрыла 96,23 % СТВ, НI=9,25. Оба плана являются приемлемыми для радиолога по базовым радиотерапевтическим параметрам. Однако предписанная доза 3 Гр покрыла 58,3 % мишени в первом плане (96 % объема метастазов) и только 25,1 % СТВ при стандартном дозном распределении.

У пациентов без зафиксированного рецидива в ЦНС после WBRT ($n=51$) уровень НI колебался от 4,5 до 18,4 (95,0 % CI для средних величин: 8,9–9,3). При позднем прогрессировании (более 6 мес от начала WBRT, $n=31$) уровень НI – от 4,2 до 26,5 (95,0 % ДИ для средних величин 9,1–12,2), при раннем прогрессировании (до 6 мес, $n=34$) – от 5,7 до 91,6 (95,0 % ДИ для средних величин: 9,6–18,5) соответственно.

Объем метастатического поражения головного мозга

По результатам монофакторного анализа данный предиктор имеет значимость, начиная с уровня более 21 см³. Медиана локального и

дистантного прогрессирования при объеме менее 21 см³ составила 17,8 мес, при объеме не менее 21 см³ – только 8,1 мес ($p=0,047$). Однако данные многофакторного анализа свидетельствуют о большей значимости объема метастатического поражения головного мозга не менее 40 см³ (OR=6,270; $p<0,0001$) по сравнению с объемом ≥ 21 см³ (OR=3,796; $p<0,0001$).

Канцероматоз мозговых оболочек

Данный предиктор по данным монофакторного анализа оказался статистически значимым, медиана прогрессирования в ЦНС при наличии канцероматоза составила 2,8 мес, при его отсутствии – 16,2 мес соответственно ($p=0,025$).

Нозологическая форма рака

Медиана локального и дистантного прогрессирования у пациентов с НМРЛ составила 8,9 мес, при раке молочной железы – 18,0 мес ($p=0,013$). При принудительном включении нозологической формы к четырем ранее описанным предикторам безрецидивной выживаемости, значимость последних остается на уровне $p<0,0001$, а удельный вес нозологической фор-

мы рака значимо ниже ($p=0,021$). Таким образом, нозологическую форму рака нельзя признать ведущей в прогнозе безрецидивной выживаемости, хотя при НМРЛ, без сомнения, метастазы в головной мозг ведут себя более агрессивно.

Обсуждение

В 2019 г. уточнены общие рекомендации при облучении всего объема головного мозга при его метастатическом поражении.

Уровень 1: Использовать стандартный режим фракционирования WBRT (30 Гр за 10 фракций), поскольку прочие схемы фракционирования не приводят к значимым различиям в выживаемости и местном контроле.

Уровень 2: Учитывая связь нейрокогнитивной токсичности с увеличением общей дозы и дозы на фракцию при WBRT, не рекомендуется использовать большее число фракций с предписанной дозой 3 Гр или аналогичные биологически эквивалентные дозы, за исключением пациентов с низким функциональным статусом или невысокой прогнозируемой выживаемостью.

Уровень 3: Для улучшения показателей выживаемости без прогрессирования в ЦНС может быть рекомендована WBRT у пациентов с более чем 4 метастазами в головной мозг.

Уровень 4: добавление WBRT не рекомендуется пациентам с более чем 4 метастазами в головной мозг, за исключением случаев, когда объем метастазов превышает 7 см^3 , или имеется более 15 метастазов, или размер и расположение метастазов не поддаются хирургической резекции или радиохирургии. Данная рекомендация дана в связи с тем, что проспективные рандомизированные исследования у пациентов с более чем 4 метастазами в головной мозг не проводились [18].

В целом, при НМРЛ и раке молочной железы WBRT приводит к приемлемой медиане локального и дистантного контроля. На основании проведенного анализа выделены факторы, позволяющие определить группы прогноза безрецидивной выживаемости пациентов. На часть из них врач не может повлиять, поскольку они связаны с распространенностью метастатического процесса по центральной нервной системе. Для радиолога наиболее значимым является гомогенное распределение дозы внутри клинического объема мишени (CTV).

Есть прямая возможность путем улучшения качества планов лучевой терапии уменьшить локальную прогрессию.

Отдел клинических исследований Великобритании при поддержке Национального комитета, Научно-исследовательский институт рака инициировали рандомизированное исследование III фазы QUARTZ (Качество жизни после лучевой терапии при множественном метастатическом поражении головного мозга). В исследовании QUARTZ авторы стремились установить, можно ли исключить WBRT при метастатическом поражении головного мозга и как изменится после этого показатели выживаемости и качество жизни. Пациенты с НМРЛ и метастатическим поражением головного мозга, которым было отказано в проведении микрохирургического вмешательства и стереотаксической лучевой терапии, были рандомизированы на две группы (1:1). В первой назначалась поддерживающая терапия (OSC), включающая дексаметазон плюс WBRT (20 Гр за пять ежедневных фракций), во второй – только OSC плюс дексаметазон. Доза дексаметазона определялась по интенсивности симптомов и титровалась в сторону уменьшения, если симптомы регрессировали. Основным критерием оценки была продолжительность жизни с поправкой на качество (QALY) при еженедельном заполнении пациентом анкеты EQ-5D. Дополнительное лекарственное лечение (химиотерапия) не проводилось. Промежуточные данные, опубликованные в 2013 г., указывали на отсутствие ухудшения качества жизни, показателей общей выживаемости и QALY для пациентов с OSC, однако в результате экспертного решения исследование QUARTZ было решено продолжить [19].

В период с 2 марта 2007 г. по 29 августа 2014 г. было отобрано 538 пациентов из 69 британских и трех австралийских центров, которые были распределены на группы OSC плюс WBRT (269) или только OSC (269). Проведена стратификация по статусу Карновского, полу, метастатическому поражению головного мозга и состоянию первичного очага. Исходные характеристики были сбалансированы между группами, средний возраст составил 66 лет (диапазон 38–85), преобладали пациенты с низким функциональным статусом ($\text{IK} \leq 60\%$). Не отмечено различия в показателях общей выживаемости и качестве жизни, MS в группе лучевой терапии в исследовании QUARTZ составила только 64,4 сут. Умеренные преимущества в по-

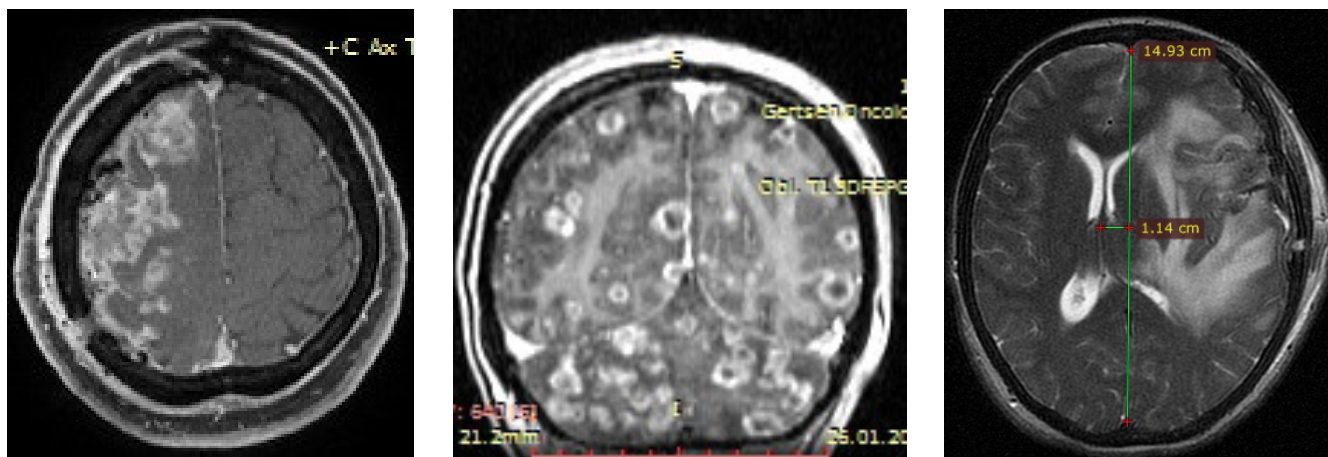


Рис. 3. Субтотальное поражение головного мозга с выраженным канцероматозом и дислокацией по данным МРТ-исследования у пациента с метастатическим поражением головного мозга

казателях QALY (анкетирование) в пользу OSC+WBRT на фоне отсутствия различий в выживаемости и качестве жизни между двумя группами не исключили целесообразность проведения WBRT [20].

Роль WBRT у пациентов с метастазами в головной мозг при НМРЛ была поставлена под сомнение после публикации результатов QUARTZ. Очевидно, что существует группа пациентов с метастазами в мозг, которые имеют крайне низкую выживаемость и не получают пользу от WBRT. В то же время, по данным многих пилотных исследований, значимая часть пациентов имеет лучшую выживаемость по сравнению с результатами, полученными QUARTZ, что затрудняет экстраполяцию результатов этой работы [21].

Кроме случаев с тотальным поражением ткани и оболочек мозга, значимым отеком и дислокацией более 10 мм, когда проведение лучевой терапии не просто бессмысленно, но и связано с высоким риском летальных осложнений (иллюстрации на рис. 3), лучевая терапия на весь объем головного мозга является методом выбора при его метастатическом поражении.

У пациентов, у которых нет показаний для радиохирургического лечения или микрохирургического вмешательства, радиологом должен быть рассмотрен вопрос о целесообразности применения WBRT.

Заключение

Методическое построение клинического исследования отвечает принципам доказательной медицины. Способ формирования групп, дизайн исследований и адекватность обработки данных обеспечили обоснованность научных положений и выводов.

Авторы считают недопустимым проводить лучевую терапию на весь объем головного мозга, применяя технологии 2D дозиметрического планирования и без использования фиксирующих устройств. Желательно оконтуривание всех метастазов в головной мозг с определением их суммарного объема и индекса гомогенности. При этом достаточно простая методика лучевой терапии может быть использована в крупных федеральных центрах, линейный ускоритель является оптимальным аппаратом для ее осуществления.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: П.В. Даценко.

Сбор и обработка материала: П.В. Даценко, А.А. Беликова, В.А. Герасимов.

Статистическая обработка: П.В. Даценко, В.А. Герасимов.

Написание текста: П.В. Даценко, В.А. Герасимов.

Редактирование: С.И. Иванов.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, et al. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):483-491. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9589.
2. Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2018 Jan 25; 1:CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub4.
3. Tallet AV, Azria D, Rhun EL, et al. Rationale for the use of upfront whole brain irradiation in patients with brain metastases from breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2014 May 8;15(5):8138-52. DOI: 10.3390/ijms15058138.
4. Rades D, Lohynska R, Veninga T, et al. Evaluation of 2 whole-brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2587-92. <https://doi.org/10.1002/cncr.23082>.
5. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993; 26: 111-6. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(93\)90091-L](https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90091-L).
6. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981; 48: 384-94. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810715\)48:2<384::AID-CNCR2820480227>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810715)48:2<384::AID-CNCR2820480227>3.0.CO;2-8).
7. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39: 25-30. [doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00154-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00154-5).
8. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980; 6: 1-9. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90195-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90195-9).
9. Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer*. 2003; 10: 349-55. DOI: 10.1007/BF02967656.
10. Atalar B, Modlin LA, Choi CY, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87: 713-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.034>.
11. Jo KI, Lim DH, Kim ST, et al. Leptomeningeal seeding in patients with brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurooncol* 2012; 109: 293-9. DOI: 10.1007/s11060-012-0892-6.
12. Tallet AV, Azria D, Le Rhun E, et al. Rationale for the use of upfront whole brain irradiation in patients with brain metastases from breast cancer *Int J Mol Sci*. 2014 May 8; 15(5): 8138-52. DOI: 10.3390/ijms15058138.
13. Chatani M, Teshima T, Hata K, et al. Whole brain irradiation for metastases from lung carcinoma. *Acta Radiol Oncol*. 1985; 24(4): 311-4. DOI: 10.3109/02841868509136057.
14. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther Onkol*. 1994 Mar;170(3):155-61. PMID: 8160096.
15. Qie S., Li Y., Shi H.Y., et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus whole brain radiotherapy plus SRS in patients with 1 to 4 brain metastases from non-small cell lung cancer stratified by the graded prognostic assessment: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug; 97(33): e11777. DOI: 10.1097/MD.00000000000011777.
16. Li C, Guo J, Zhao L, et al. Upfront whole brain radiotherapy for multiple brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Apr; 23(11): 3433-43. DOI: 10.2147/CMAR.S196881.
17. Ke SB, Qiu H, Chen JM, et al. Therapeutic Effect of First-line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Combined with Whole Brain Radiotherapy on Patients with EGFR Mutation-positive Lung Adenocarcinoma and Brain Metastases. *Curr Med Sci*. 2018 Dec;38(6):1062-8. DOI: 10.1007/s11596-018-1984-0.
18. Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Whole Brain Radiation Therapy in Adults with Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019 Mar 1; 84(3): E159-E162. doi: 10.1093/neuros/nyy541.

19. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, et al. QUARTZ Investigators. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Mar; 25(3): 23-30. DOI: 10.1016/j.clon.2012.11.002.
20. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055): 2004-14. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30825-X.
21. Agarwal JP, Chakraborty S, Laskar SG, et al. Applying the QUARTZ Trial Results in Clinical Practice: Development of a Prognostic Model Predicting Poor Outcomes for Non-small Cell Lung Cancers with Brain Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Jun; 30(6): 382-90. DOI: 10.1016/j.clon.2018.02.002.

RISK FACTORS OF LOCAL AND DISTANT RECURRENCE AFTER WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG AND BREAST CANCER

A.A. Belikova¹, V.A. Gerasimov², S.A. Ivanov², P.V. Datsenko¹

¹ P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

² A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

Purpose: Search for objective criteria of local and distant progression after whole brain radiation therapy (WBRT).

Material and methods: One hundred and thirteen patients with non-small cell lung cancer ($n=49$) and breast cancer ($n=64$) after diagnosis metastatic brain lesion in the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute since January 2014 radiation therapy for whole brain (WBRT) has been carried out. The prescribed dose of 3 Gy was used in all patients, the treatment program for 10 fractions to total dose 30 Gy was realized in 76,1 percent's, for 12 session to total dose 36 Gy - in 22,1 % patients, respectively. Subsequently, boost was used in 37 patients (32,7 %).

Results: Local progression (the growth of existing metastases before WBRT) was noted in 19.5 %, distant (emergence of new metastases) - in 36.3 %, carcinomatosis of the meninges - in 6.9 %. Often patients have a combined character of progression (21.3 %). According to multivariate analysis using a proportional hazards model, four independent factors for a favorable prognosis of progression in the CNS after WBRT: volume of brain metastases (OR=1.024; $p<0.0001$), the maximum size of metastasis (OR=0.626; $p<0.0001$), carcinomatosis of the meninges (OR=2.917; $p=0.002$), end homogeneity index (OR=1.045; $p<0.0001$). When the volume of brain metastases ≥ 40 cm³ (OR=6.270; $p<0.0001$) or if the transverse size exceeded 4 cm (OR=5.147; $p=0.001$) the probability of recurrence after WBRT is higher. The fourth predictor of local and distant progression was the level of homogeneity, calculated based on D_{95} and D_5 . When its value is less than 15 (homogeneous distribution within the CTV) probability of progression after WBRT lower (OR=5.988; $p<0.0001$). Median of local and distant progression in homogeneous distribution ($HI<15$) was 15.6 months, with $HI\geq 15$ - 6.1 months ($p=0.038$).

Conclusion: On the basis of the analysis, the factors that allow determining the groups for the prognosis of disease-free survival of patients have been identified. The doctor cannot influence some of them, since they are associated with the prevalence of the metastatic process in the central nervous system. For the radiologist, the most significant is the homogeneous dose distribution within the clinical target volume (CTV). There is a direct opportunity to reduce local progression by improving the quality of radiation therapy plans.

Key words: local and distant progression metastases, whole-brain radiotherapy, risk factors

E-mail: moretaim@gmail.com