

*А.А. Беликова, В.А. Герасимов, А.Д. Каприн, П.В. Даценко*

## **Варианты буста после облучения всего объема головного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы**

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ, Москва

**Цель.** Поиск оптимальных сроков для проведения буста, изучение уровня используемых доз и количества облучаемых метастазов.

**Материалы и методы.** У 47 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (n=20) и раком молочной железы (n=27) после облучения всего объема головного мозга (WBRT) при его метастатическом поражении в различные сроки после окончания WBRT с января 2014 г. проведен буст (SRS). Предписанная доза при использовании позднего буста колебалась от 10 до 22 Гр с медианой 15 Гр, для стандартного буста сразу после окончания WBRT — от 6 до 12 Гр с медианой 12 Гр.

В группе с поздним бустом зафиксировано значимо большее число метастазов в головной мозг ( $r=0,454$ ;  $p=0,001$ ), реже отмечен солитарный характер поражения ( $r=0,728$ ;  $p<0,0001$ ) по сравнению со стандартным бустом. Объем опухолевой массы при первичном поражении в двух группах был сопоставим ( $r=0,072$ ;  $p=0,632$ ).

**Результаты.** На декабрь 2021 г. умерло 40 пациентов (85,1%), при этом от прогрессирования в ЦНС, по нашим данным, только 48,9%. После WBRT+SRS локальное прогрессирование (рост в зоне буста) отмечено у 18 пациентов (38,3%), дистантное (появление новых очагов или канцероматоз) — в 63,8%. Нередко больные имели сочетанный характер поражения.

В результате длительного наблюдения медиана регрессии метастазов в головной мозг после WBRT составила 79,9% (95% CI: 70,7–83,2). Столь серьезное сокращение опухолевой массы позволило подводить при проведении позднего буста дозы в диапазоне от 15 до 20 Гр. Число радиохирургических зон составило от 1 до 15 с медианой 4 (95% CI: 2,5–5,0), против от 1 до 4 зон с медианой 1 (95% CI: 1–1) — при стандартном бусте.

Медиана локального прогрессирования при позднем бусте составила 40,7 мес (95% CI: 26,3–55,2), местный рецидив зарегистрирован у 7 из 30 пациентов (23,3%), при стандартном бусте — только 18,0 мес ( $p=0,001$ ).

Медиана локального прогрессирования при уровне дозы  $\geq 15$  Гр составила 40,7 мес (95% CI: 38,6–42,9), местный рецидив зарегистрирован только у 4 из 26 пациентов (15,4%), при меньшем уровне дозы — 18,0 мес ( $p<0,0001$ ), рост в зоне буста отмечен у 14 из 21 пациентов (66,7%). Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила два наиболее значимых фактора, влияющих на развитие рецидива в зоне позднего буста. Этими предикторами стали уровень дозы  $\geq 15$  Гр (OR=0,053;  $p=0,015$ ) и объем опухолевой массы ( $V_{\text{bust}} < 10 \text{ см}^3$ ) (OR=0,154;  $p=0,006$ ).

Улучшение локального контроля в зоне буста не влияло на показатели общей выживаемости в группах со стандартным и поздним бустом ( $p=0,560$ ) и частоту дистантного прогрессирования в ЦНС ( $p=0,476$ ).

**Заключение.** Поздний буст может применяться при множественном (от 4 до 10) метастатическом поражении головного мозга или при олигометастазах, по размерам не соответствующим критериям радиохирургического лечения.

Максимальная дозовая нагрузка с помощью позднего буста целесообразна только у пациентов с отсутствием экстракраниальных метастазов или с контролируемым на фоне лекарственной терапии метастатическим процессом.

**Ключевые слова:** метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия, поздний буст

### **Введение**

В обновленной версии Кокрановского обзора (май 2017) оценена эффективность лучевой терапии на весь объем головного мозга (WBRT) с последующим бустом (SRS) по сравнению с WBRT при единичных или множественных метастазах любой нозологической формы рака. Из двенадцати статей лишь четыре (три полных статьи и одна аннотация) соответствовали критериям включения, остальные восемь исключены по различным причинам [1].

Исследование Chougule P.B. (2000), представленное в виде аннотации, включило 109 пациентов, рандомизированных на группы WBRT, WBRT+SRS и SRS. Местный контроль в группе WBRT+SRS составил 91% по сравнению с 62% в группе WBRT без предоставления достоверных значений [2].

Группой RTOG в крупном рандомизированном исследовании при наличии олигометастазов в головной мозг (до 3 образований с максимальным диаметром до 4 см) проводили только лучевую терапию на весь объем головного мозга или WBRT с последующим бустом. Из исследования исключены пациенты с индексом Карновского (KPS) ниже 70% и с отсутствием данных о локальном первичном статусе, экстракраниальном контроле. Допускалась хирургическая резекция на первом этапе. После телефонного звонка в штаб-квартиру RTOG подходящие для исследования пациенты были рандомизированы компьютерным методом. С января 1996 г. по июнь 2001 г. пролечен 331 пациент в 55 участвующих учреждениях — 167 с WBRT+SRS и 164 с WBRT. На первом этапе у всех проводилось облучение всего объема головного мозга с дозой 2,5 Гр за 15 фракций до СОД 37,5 Гр. Радиохирургический буст проведен в течение недели после окончания WBRT. Дозы, в соответствии с предписаниями RTOG для метастазов до 2,0 см в диаметре составили 24 Гр; метастазов от 2 до 3 см — 18 Гр; от 3 см до 4 см — 15 Гр [3].

Прогрессирование определялось как увеличение в размерах по данным МРТ любого из имевшихся метастазов, появление новых внутричерепных очагов или стабилизация с ухудшением неврологического статуса. Повторное появление опухоли после констатации полного эффекта трактовалось как местный рецидив. Не было выявлено различий в летальности, связанной с нарастанием неврологического дефицита, между двумя группами. Выживаемость не отличалась по критерию методики лечения, максимального размера и числа внутричерепных метастазов. WBRT+SRS имела преимущество при солитарных метастазах и размере очага более 2 см. Однофакторный анализ показал, что в группе WBRT+SRS (метастазы только в головной мозг) отмечены преимущества в выживаемости (медиана выживаемости (MS) 6,5 против 4,9 мес,  $p=0,0393$ ) и лучшие функциональные показатели в течение 6 мес наблюдения по сравнению с только WBRT ( $p=0,03$ ). Гистологические подтипы (плоскоклеточный или мелкоклеточный рак), характерные для пациентов с раком легкого, имели более длительную выживаемость в группе WBRT+SRS по сравнению с контрольной группой (медиана выживания 5,9 мес против

3,9 мес), в том числе и по данным многомерного анализа ( $p=0,0121$ ). Не отмечено существенных различий между группами WBRT и WBRT+SRS по медиане внутричерепного прогрессирования ( $p=0,1278$ ), однако у значимой части пациентов не удалось провести МРТ-контроль для оценки этого показателя (57 и 60 случаев в группах WBRT и WBRT+SRS соответственно). Итоговый обзор показал лучший контроль через 1 год над внутричерепными метастазами в группе WBRT+SRS (82% против 71%;  $p=0,01$ ). По данным многофакторного анализа риск развития местного рецидива был на 43% выше при использовании одной WBRT ( $p=0,0021$ ). Увеличение дозы SRS не влияло на местный контроль в группе WBRT+SRS [3].

El Gantery M.M. (2014) сравнил результаты WBRT+SRS ( $n=21$ ) с WBRT ( $n=21$ ) и SRS ( $n=18$ ) соответственно. У пациентов с разными нозологическими формами рака в возрасте до 70 лет, с KPS  $\geq 70\%$  и с 1-3 метастазами в мозг менее 4 см оценивались общая выживаемость, местный контроль. Облучение всего объема головного мозга проводилось с дозой 3 Гр, подведенной за 10 фракций до СОД 30 Гр. В группе с бустом радиохирургическая доза варьировалась от 14 до 20 Гр (медиана=14 Гр), в группе только SRS — от 18 до 20 Гр (медиана=20 Гр). Выбор дозы зависел от размера, количества метастазов и их близости к критическим структурам. В целом, не было отличий в 6- и 12-месячной выживаемости. Однако анализ в подгруппах показал, что после WBRT+SRS при метастазах диаметром менее 3 см MS составила 15 мес против 5 мес при одном WBRT ( $p=0,002$ ). Пациенты с контролируемым онкологическим заболеванием имели лучшую MS после WBRT+SRS (12 мес против 5,5 мес;  $p=0,027$ ). Местный контроль составил 42,9% против 19% и 22,2% в группах WBRT+SRS, WBRT и SRS ( $p=0,04$ ), а медиана безрецидивной выживаемости (RFS) — 12, 6 и 3 мес соответственно ( $p=0,004$ ) [4].

Kondziolka D. (1999) у больных с 2-4 метастазами в головной мозг размерами менее 25 мм выявил значимое преимущество в группе WBRT+SRS ( $n=13$  против  $n=14$  с WBRT) по критерию местного контроля. В связи с этим исследование было приостановлено после промежуточного анализа результатов лечения 27 пациентов с разными нозологическими формами рака [5].

В двух рандомизированных исследованиях при метастатическом поражении головного мозга мелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) было показано, что WBRT+SRS значительно увеличивает время до внутричерепного прогрессирования ( $p=0,0005$  и  $p<0,00001$  соответственно) по сравнению с одной SRS, при этом существенно

не влияя на показатели общей выживаемости ( $p=0,71$  и  $0,54$ ) [6].

Термин поздний (отсроченный) буст не является общепринятым, работ, посвященных его использованию при метастазах в головной мозг, мы не встретили.

Изучение радиохирургических подходов у пациентов с большим объемом первичной опухолевой массы в веществе головного мозга актуально. Ее значимое сокращение после WBRT в отсроченные сроки наблюдения технически позволяет использовать буст с высоким уровнем дозы. Целесообразность таких подходов, оптимальные сроки проведения отсроченного буста, изучение уровня используемых доз и количества облучаемых метастазов рассматриваются в данной работе.

## Материалы и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с января 2014 г. из 128 пациентов с метастатическим поражением головного мозга у 47 (36,7%) в различные сроки после окончания WBRT проведен буст на визуализируемые внутричерепные метастазы или послеоперационную полость. Рак молочной железы диагностирован у 27 (57,4%), НМРЛ — у 20 (42,6%) больных. 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 20 (42,6%) из 47 пациентов. Химиотерапия одной линии до WBRT осуществлена у 20 (42,6%), 2-х линий — у 9 (19,1%), нескольких линий — у 5 (10,6%), не проводилась — у 13 (27,7%) пациентов соответственно. После WBRT специальное лекарственное лечение продолжено у 38 (80,9%) пациентов, таргетная терапия на различных этапах использована у 22 (46,8%) больных.

Не контролируемый местный процесс (не проведена операция на первичном очаге или зафиксирован местный продолженный рост) диагностирован у 10 (21,7%) пациентов.

Солитарный характер поражения головного мозга отмечен в 25,5%, олигометастазы — в 14,9%, множественные — в 59,6% соответственно (от 4 до 10 — в 40,4%, а от 11 до 36 — в 17,0%). Количество метастазов колебалось от 1 до 36 с медианой 4 (95% CI: 3-6). Объем метастатического поражения головного мозга колебался от 2,48 см<sup>3</sup> до 66,37 см<sup>3</sup> с медианой 16,25 (95% CI: 12,97–21,52), при этом у 5 он был более 40 см<sup>3</sup>.

Не контролируемый экстракраниальный процесс отмечен в 17%, контролируемый — в 38,3%, отсутствие экстракраниальных метастазов — в 44,7%. Факт метастатического поражения печени зафиксирован у 10,6% пациентов, легких — у 17% соответственно.

Функциональный статус до начала лечения на максимально низком уровне у 21,3% пациентов соответствовал 60 и менее баллов по критериям KPS, перед началом WBRT только у 6,4% соответственно.

Факт канцероматоза мозговых оболочек зафиксирован у 10,6% больных, дислокация срединных структур колебалась от 0 до 15 мм со средним значением 2,09 мм (95% CI: 1,13–3,17).

При облучении всего объема головного мозга у всех пациентов использована предписанная доза 3 Гр, программа лечения за 10 фракций до СОД 30 Гр осуществлена у 68,1%, за 12 фракций до СОД 36 Гр — у 31,9% соответственно. В последующем у всех 47 пациентов был использован буст. Непосредственно после окончания WBRT он был применен у 17 пациентов (36,2%), в отдаленные сроки (отсроченный буст) — у 30 (63,8%) соответственно. Время для позднего буста колебалась от 2,76 до 20,76 мес после начала WBRT со средним значением 9,37 мес (95% CI: 7,2–11,7).

Планируемый объем облучения WBRT определялся как:

- GTV (gross tumor volume) — основной объем опухоли, обязательно проводилось оконтуривание всех метастазов;
- 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 захвата зоны поражения;
- 90% объема CTV должна была быть покрыть V90 (2,7 Гр).

Планируемый объем буста определялся как:

- GTV (gross tumor volume) — основной объем остаточной опухоли (метастазов) или послеоперационной полости;
- CTV (clinical target volume) —  $GTV + \text{отступ}$  при лечении на аппарате Кибер Нож 1 мм, на линейных ускорителях 2 мм;
- предписанная доза рассчитывалась по стандартам радиохирургического лечения, облучение за 1 фракцию проведено у 40 пациентов (85,1%), за 2 фракции — у 3 пациентов (6,4%), за 3 фракции — у 4 пациентов (6,5%) соответственно.

Из 30 пациентов с поздним (отсроченным) бустом сокращение объема метастазов в головной мозг по сравнению с объемом опухолевой массы до WBRT было значимым со средним показателем 68,1% (95% CI: 56,7–76,9). Ни в одном случае не отмечено появление новых дистантных метастазов в головном мозге.

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплан—Мейера, корреляционный анализ. Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ “IBM SPSS Statistics” (20 версия). 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 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 исследования

На декабрь 2021 г. умерло 40 пациентов (85,1%), при этом от прогрессирования в ЦНС, по нашим данным, только 48,9%. После WBRT+SRS локальное прогрессирование (рост в зоне буста) отмечено у 18 пациентов (38,3%), дистантное (появление новых очагов или кан-

цероматоз) — в 63,8%. Нередко больные имели сочетанный характер поражения.

Варианты буста после WBRT.

В группе с поздним бустом зафиксировано значимо большее число метастазов в головной мозг ( $r=0,454$ ;  $p=0,001$ ), реже отмечен солитарный характер поражения ( $r=0,728$ ;  $p<0,0001$ ) по сравнению со стандартным бустом. Объем опухолевой массы при первичном поражении был сопоставим ( $r=0,072$ ;  $p=0,632$ ).

В группе со стандартным бустом чаще проводилось микрохирургическое вмешательство ( $r=0,516$ ;  $p<0,0001$ ), использовался значительно более низкий уровень дозы ( $r=0,726$ ;  $p<0,0001$ ).

Радиохирургический буст при стандартном лечении проводился в течение недели после окончания WBRT, из 17 пациентов у 13 (76,5%) радиологической мишенью была послеоперационная кистозная полость. С учетом преобладания солитарного характера метастазирования и ранее проведенной операции объем опухолевой массы в группе перед началом WBRT был малым. Объем CTV при этом колебался от 12,4 см<sup>3</sup> до 164,0 см<sup>3</sup> с медианой 36,7 см<sup>3</sup>. Поэтому подведение радиохирургической дозы  $\geq 15$  Гр на столь крупную мишень было сопряжено с высоким риском осложнений. В нашем исследовании средняя доза при использовании стандартного буста составила только 8,9 Гр (95% CI: 6,8–10,96) с медианой 11,4 Гр,

Нами выработан новый подход к проведению буста. Мы проводили его в отдаленные сроки после WBRT. За это время у большей части пациентов отмечалась значимая регрессия опухолевой массы, данные представлены на рис. 1.

В результате длительного наблюдения медиана регрессии метастазов в головной мозг после WBRT составила 79,9% (95% CI: 70,7–83,2). Объем метастазов при этом колебался от 0,252 см<sup>3</sup> до 42,177 см<sup>3</sup> с медианой 2,4 см<sup>3</sup> и средним значением 6,1 см<sup>3</sup>. Иллюстрация сокращения радиологической мишени при облучении метастазов и послеоперационной полости представлены на рис. 2, 3.

Столь серьезное сокращение опухолевой массы позволило подводить при проведении позднего буста дозы в диапазоне от 15 до 22 Гр. Число радиохирургических мишеней составило от 1 до 15 с медианой 4 (95% CI: 2,5–5,0) против 1–4 зон- при стандартном бусте с медианой 1 (95% CI: 1–1). Данные представлены на рис. 4.

Вторым серьезным преимуществом отсроченного буста является его проведение лишь у тех пациентов, у которых зафиксирован контроль над экстракраниальным метастазированием. С нашей точки зрения, максимальные дозовые нагрузки на метастазы в головной мозг целесообразно давать только при прогнозируемой

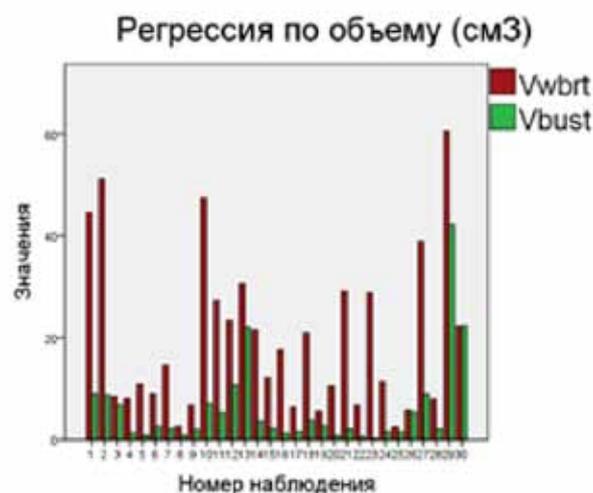


Рис. 1. Регрессия по объему при отсроченном бусте до WBRT и перед началом буста

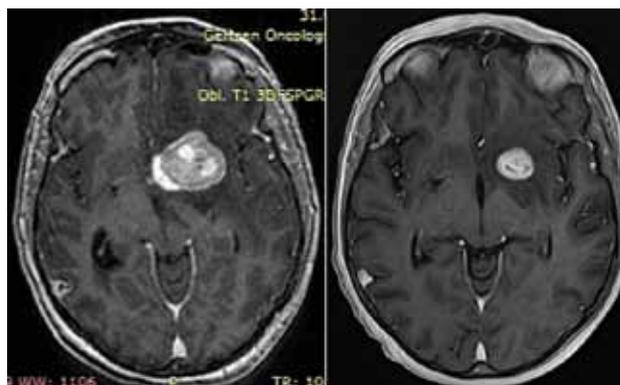


Рис. 2. Сокращение объема олигометастазов с 20,9 см<sup>3</sup> до 3,7 см<sup>3</sup> через 2,96 мес после WBRT (поздний буст с однократным облучением 2-х образований в дозе 18 Гр)

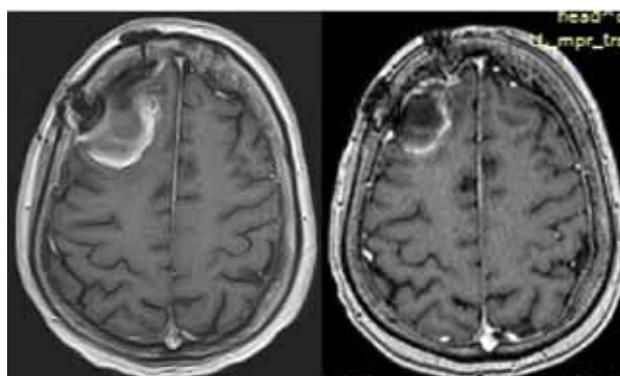


Рис. 3. Сокращение размеров послеоперационной полости с 23,4 см<sup>3</sup> до 10,8 см<sup>3</sup> через 7,6 мес после WBRT (поздний буст с однократным облучением в дозе 15 Гр)

долгосрочной выживаемости. У больных с прогрессированием онкологического заболевания на фоне нескольких линий химиотерапии, в первую очередь в печени и легких, нет смысла интенсифицировать программу лучевой терапии с высокими дозами SRS, поскольку они быстро погибают от экстракраниального процесса. В нашей работе отсроченный буст проведен у 36,7% пациентов с отсутствием экстракраниальных

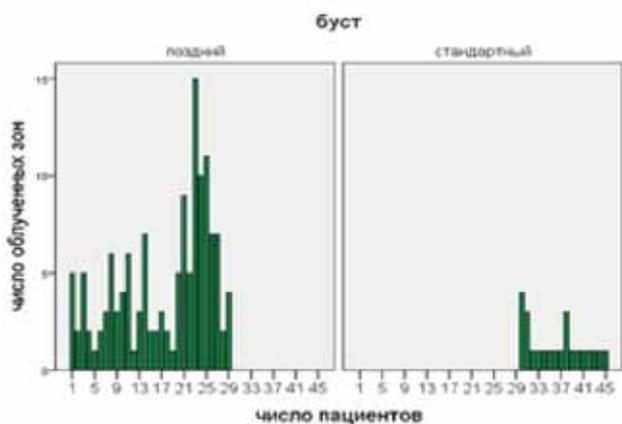


Рис. 4. Количество облученных мишеней при отсроченном и стандартном бусте

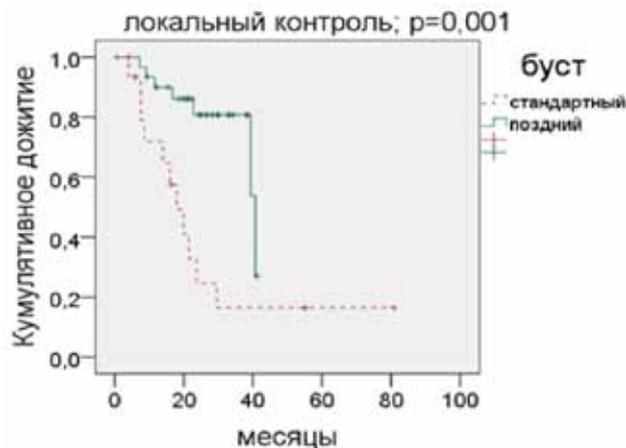


Рис. 5. Выживаемость по критерию локального рецидива при отсроченном и стандартном бусте

метастазов, у 40% — с контролируемым экстракраниальным процессом на фоне лекарственной терапии и только у 23,3% с зафиксированным ростом экстракраниальных метастазов (оставались резервы для лекарственной терапии).

Рецидив в зоне буста. Медиана времени до прогрессирования при отсроченном бусте составила 40,7 мес (95% CI: 26,3–55,2), местный рецидив зарегистрирован у 7 из 30 пациентов (23,3%), при стандартном бусте — только 18,0 мес ( $p=0,001$ ). Кривые дожития по Каплан–Майеру представлены на рис. 5.

Местный рецидив у больных со стандартным бустом отмечен в 64,7% (11 из 17 пациентов). Столь значимые различия были связаны с уровнем дозы при проведении SRS. Предписанная доза при использовании позднего буста колебалась от 10 до 22 Гр с медианой 15 Гр, в то время как для буста непосредственно после окончания WBRT — от 6 до 12 Гр с медианой 12 Гр. Кривые дожития по Каплан–Майеру представлены на рис. 6.

Медиана локального прогрессирования при уровне дозы  $\geq 15$  Гр составила 40,7 мес (95% CI: 38,6–42,9), местный рецидив зарегистрирован только у 4 из 26 пациентов (15,4%), при меньшем уровне дозы — 18,0 мес ( $p<0,0001$ ), рост в зоне буста отмечен у 14 из 21 пациента (66,7%). Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила два наиболее значимых фактора, влияющих на развитие рецидива в зоне позднего буста (7 из 30). Этими предикторами стали уровень дозы  $\geq 15$  Гр (OR=0,053;  $p=0,015$ ) и объем опухолевой массы ( $V_{bust}$ )  $<10$  см<sup>3</sup> (OR=0,154;  $p=0,006$ ).

Не отмечено достоверных отличий в зависимости от методики лучевой терапии при проведении буста ( $p=0,21$ ). Медиана локального прогрессирования после радиохирургии за 1 фракцию составила 39,4 мес (95% CI: 27,5–51,3). Местный рецидив диагностирован у 14 из 41

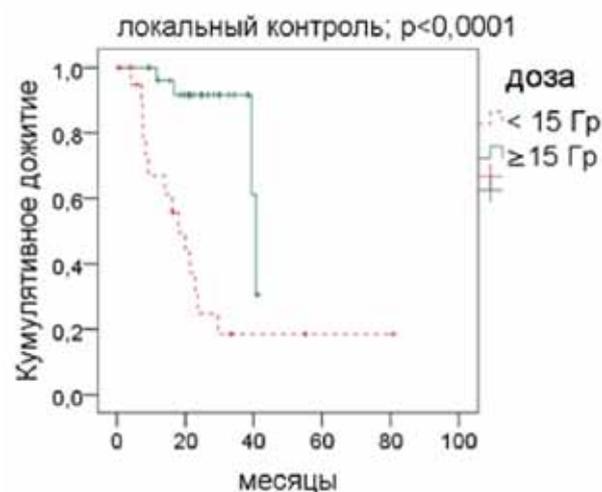


Рис. 6. Выживаемость по критерию локального рецидива в зависимости от уровня предписанной дозы

пациентов (34,1%). При гипофракционном варианте лучевой терапии (2–3 фракции) рост в зоне буста отмечен у 4 из 6 пациентов (66,7%) с медианой локального прогрессирования 21,4 мес. Однако тенденция к росту медианы, возможно, говорит о целесообразности радиохирургических подходов при проведении буста.

Чаще местный рецидив возникает, когда в радиационную мишень входит послеоперационная кистозная полость (10 из 17: 58,8%) с медианой локального прогрессирования 21,4 мес. После облучения только метастазов рост в зоне буста отмечен у 8 из 30 пациентов (26,7%), медиана дожития 39,4 мес ( $p=0,045$ ). Соответственно большее число локальных рецидивов наблюдалось после выполнения микрохирургических вмешательств ( $p=0,019$ ) в зоне послеоперационной полости.

Группа из 30 пациентов с поздним бустом условно разбита на 2 подгруппы. В первую вошли 19 пациентов (63,3%), у которых облучению подвергнуты остаточные метастатические очаги

(отсутствие данных за рост после WBRT). У остальных 11 больных (36,7%) диагностирован минимальный продолженный рост в визуализируемых перед WBRT очагах в процессе динамического наблюдения, при этом ни в одном случае не отмечено появление новых дистантных метастазов. Медиана локального прогрессирования составила 40,7 и 39,4 мес соответственно ( $p=0,877$ ), рост в зоне буста отмечен у 4 (21,1%) и 3 (27,3%) больных в двух рассматриваемых подгруппах. Создается впечатление, что в ряде случаев можно ждать и минимальных признаков локального продолженного роста после облучения всего объема головного мозга. Но для этого необходим тщательный динамический контроль с выполнением МРТ хорошего разрешения (контрастное усиление через 1 мм) каждые 3 мес после WBRT.

Не оказывала влияния на медиану локального прогрессирования нозологическая форма рака (НМРЛ или РМЖ;  $p=0,546$ ). Реже возникал локальный рецидив при наличии мутаций (Her2neu, EGFR, ALK, ROS1), медиана локального прогрессирования составила 40,7 против 23,7 мес в группе без мутаций ( $p=0,034$ ). В то же время использование таргетной/иммунотерапии несет меньшую прогностическую значимость ( $p=0,07$ ).

### Обсуждение

Большинство пациентов, у которых достигается контроль над метастазами в головной мозг, умирают не от рецидива в ЦНС, а от системного заболевания [8]. Даже при малых сроках продолжительности жизни локальный контроль позволяет улучшить ее качество. Поэтому целесообразность буста после WBRT не вызывает сомнений. Однако контроль над метастатическими очагами с помощью подведения высоких доз SRS полностью не решает вопрос прогрессирования в ЦНС. Существует проблема дистантного распространения, когда после проведенной WBRT появляются новые (или растут старые) метастатические образования в ткани головного мозга, вне зоны предыдущего буста.

Дистантное прогрессирование вне зоны буста и общая выживаемость. Медиана прогрессирования при отсроченном бусте составила 20,9 мес (95% CI: 14,9-26,9), дистантный рецидив в ЦНС зарегистрирован у 17 из 30 пациентов (56,7%), при стандартном бусте показатель был выше и составил 38,6 мес ( $p=0,476$ ). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 7.

Дистантное прогрессирование у больных со стандартным бустом отмечено в 41,2% (7 из 17 пациентов). Тенденцию к улучшению результатов по критерию дистантного прогрессирования

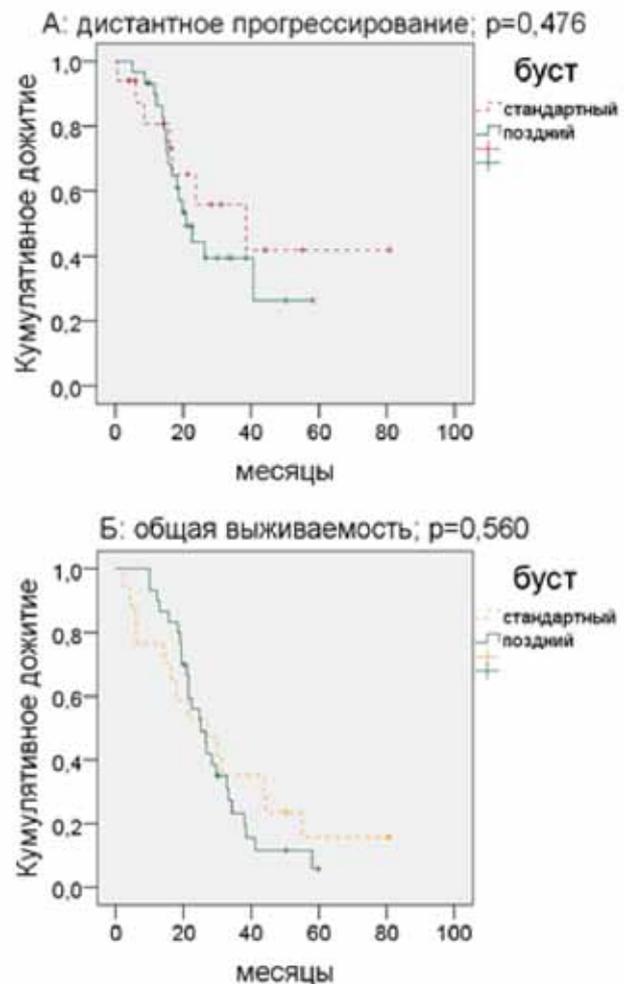


Рис. 7. Дистантное прогрессирование в ЦНС (А) и общая выживаемость (Б) в группах отсроченного и стандартного буста

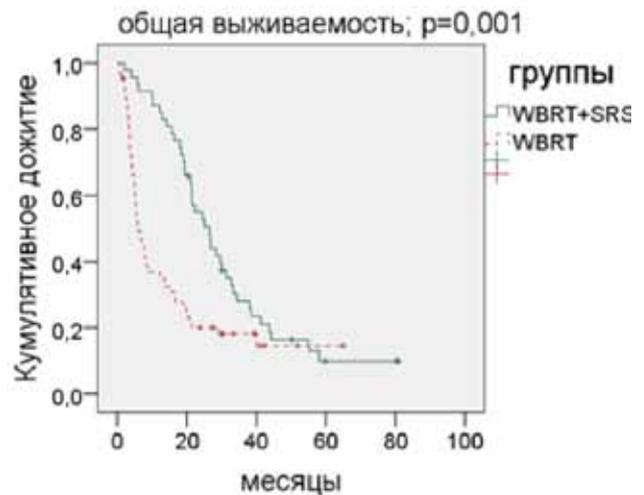


Рис. 8. Общая выживаемость в группах WBRT+SRS и только WBRT

в группе со стандартным бустом объяснить легко, поскольку в ней был значимо меньший уровень распространения до WBRT по критерию количества метастазов. В последующем 17 из 47 пациентов (36,2%; 12 — в группе позднего и 5 в группе стандартного буста) проведен повторный

курс радиохирургии, пяти (10,6%) — два курса. Повторное микрохирургическое вмешательство при продолженном росте выполнено у 3 (6,4%) пациентов.

Медиана общей выживаемости при отсроченном бусте составила 25,0 мес (95% CI: 19,5–30,5), умерло 26 из 30 пациентов (86,7%), при стандартном бусте — показатель был несколько выше и составил 26,8 мес ( $p=0,560$ ), скончалось 14 из 17 больных (82,4%).

Группой RTOG в рандомизированном исследовании отмечено, что общая выживаемость не отличалась по критерию методики лечения (WBRT+SRS и только WBRT) и числа внутричерепных метастазов [3]. Наши данные показали, что улучшение локального контроля в зоне буста не влияет на показатели общей выживаемости в группах со стандартным и поздним бустом.

Однако, при сравнении показателей общей выживаемости в группах WBRT+SRS ( $n=47$ ) и только WBRT ( $n=66$ ) без учета пациентов высокой степени риска летального исхода по шкале прогноза краткосрочной выживаемости, которые погибают в течение 3 мес [7], получены достоверные различия. Медиана общей выживаемости в группе WBRT+SRS составила 26,5 мес (95% CI: 20,7–32,4), умерло 40 из 47 пациентов (85,1%), при WBRT — только 6,1 мес ( $p=0,001$ ), скончалось 54 из 66 больных (82,8%). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 8.

В целом, локальный контроль при метастатическом поражении головного мозга важнейшая задача в нейрорадиологии. Использование буста после WBRT в любые временные сроки повышает сроки жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга при немелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы.

### Заключение

При метастатическом поражении головного мозга в терапевтические опции входит микрохирургическое вмешательство, лучевая терапия на весь объем головного мозга, стереотаксическая радиохирургия и лекарственная терапия. Чаще всего используется комбинация этих вариантов, при этом для выработки оптимальной программы необходимо учитывать такие факторы, как возраст, функциональный статус, тип первичной опухоли, степень распространения экстракраниального процесса, предшествующая терапия и количество внутричерепных метастазов [9].

У пациентов, у которых нет показаний для радиохирургического лечения или микрохирургического вмешательства, радиологом должен быть рассмотрен вопрос о целесообразности WBRT. С нашей точки зрения поздний (отсро-

ченный) буст должен применяться при множественном (от 4 до 10) метастатическом поражении головного мозга или при олигометастазах, не соответствующим критериям радиохирургического лечения. Малое число очагов поражения менее 3 см в максимальном поперечном размере, однозначно, является показанием для SRS без применения WBRT на первом этапе. Главной задачей WBRT является стабилизация с последующим сокращением объема опухолевой массы. Максимальная дозовая нагрузка с помощью позднего буста целесообразна только у пациентов с отсутствием экстракраниальных метастазов или, что бывает чаще, с контролируемым на фоне лекарственной терапии метастатическим процессом. Для этого необходимо проследить за больными хотя бы несколько месяцев после окончания WBRT и в случае значимого сокращения метастазов в головной мозг в размерах, отсутствия новых дистантных очагов на фоне стабильного экстракраниального процесса, возможно подведение высоких доз SRS на остаточные очаги. При этом число зон облучения не ограничено, а в последующем можно рассматривать вопрос и о проведении повторных курсов SRS при появлении новых дистантных метастазов.

Понятно, что подведение доз уровня 15–20 Гр с помощью стандартного буста сразу после окончания WBRT на олигометастазы с размером, не соответствующим критериям радиохирургического лечения, затруднительно. За две недели WBRT объем опухолевых очагов и зоны отека не успевают сократиться, и подведение высоких доз с помощью SRS сопряжено с высоким риском осложнений. А при единичных метастазах небольшого размера программа WBRT+SRS может быть выполнена только в рамках научного протокола, поскольку стандартом лучевой терапии однозначно является SRS.

Исходя из сказанного понятно, что очень сложно провести исследование для оценки эффективности позднего (отсроченного) буста по сравнению с другими программами лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга. При первичном планировании позднего буста за несколько месяцев наблюдения после WBRT (или в процессе лекарственной терапии) у значимого числа пациентов с раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого наблюдается переход в неконтролируемую экстракраниальную (или по местному статусу) форму заболевания. В такой ситуации целесообразность проведения позднего буста пропадает. Философия применения высоких доз SRS в отдаленные сроки после WBRT связана с «искусственным» подбором группы пациентов, в которой прогнозируется долгосрочная выживаемость. Только в

этом случае целесообразна максимальная дозовая нагрузка с помощью SRS для лучшего местного контроля над метастатическим процессом в головном мозге.

Еще раз хочется подчеркнуть, что термин поздний (отсроченный) буст не является общепринятым, работ, посвященных его использованию при метастазах в головной мозг, мы не встретили.

*Вклад авторов:*

Даценко П.В. — концепция и дизайн исследования;

Даценко П.В., Беликова А.А., Герасимов В.А. — сбор и обработка материала;

Даценко П.В., Беликова А.А., Герасимов В.А. — статистическая обработка;

Даценко П.В., Беликова А.А. — написание текста;

Даценко П.В., Каприн А.Д. — редактирование.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD006121. doi:10.1002/14651858.CD006121.pub4
- Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. 2000;48, Is. 3, Suppl. 1:114. doi:10.1016/S0360-3016(00)80024-3
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. 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 // *Lancet.* 2004;363(9422):1665–72. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
- El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both // *Radiat Oncol.* 2014;9:116. doi: 10.1186/1748-717X-9-116
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. 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:10.1016/S0360-3016(99)00198-4
- 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;1:CD003869. doi:10.1002/14651858.CD003869.pub4
- Даценко П.В., Беликова А.А., Герасимов В.А. Шкала прогноза краткосрочной выживаемости при метастатическом поражении головного мозга у больных раком легкого и молочной железы // *Вопросы нейрохирургии.* 2020;84(4):26–35. doi:10.17116/neiro20208404126 [Datsenko PV, Belikova AA, Gerasimov VA. Short-term survival prediction scale in patients with metastatic brain disease caused by lung and breast cancer // *Voprosy neurokhirurgii.* 2020;84(4):26–35 (In Russ.)]. doi:10.17116/neiro20208404126
- Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases // *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(6):479–89. doi:10.1007/s11864-006-0023-8
- Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases // *Oncologist.* 2007;12(7):884–98. doi:10.1634/theoncologist.12-7-884

Поступила в редакцию 26.01.2022 г.

*A.A. Belikova, V.A. Gerasimov, A.D. Kaprin,  
P.V. Datsenko*

**Boost options after whole brain radiotherapy in patients with non-small cell lung and breast cancer**

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Purpose.** Search for optimal timing of the boost, study the level of doses used and the number of irradiated metastases.

**Materials and Methods.** In 47 patients with non-small cell lung cancer (n=20) and breast cancer (n=27), with metastatic brain lesions after Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) at various times since the end of WBRT, a boost (dose-escalated stereotactic radiosurgery) (SRS) has been provided since January 2014. The prescribed dose for the use of late boost ranged from 10 to 22 Gy with a median of 15 Gy, and for a standard boost immediately after the end of WBRT from 6 to 12 Gy with a median of 12 Gy.

In the group with late boost, a significantly greater number of brain metastases was recorded ( $r=0.454$ ;  $p=0.001$ ), less frequent the solitary nature of the lesion was noted ( $r=0.728$ ;  $p<0.0001$ ) compared with the standard boost.

The volume of tumor mass at the primary lesion in the two groups was comparable ( $r=0.072$ ;  $p=0.632$ ).

**Results.** As of December 2021, 40 patients (85.1%) died, at the same time, according to our data, only 48.9% of the progression in the central nervous system. After WBRT+SRS, local progression (growth in the bust zone) was noted in 18 patients (38.3%), distant progression (the appearance of new metastasis or carcinomatosis) — in 63.8%. Often the patients had a combined lesions. As a result of long-term observation the median regression of brain metastases after WBRT was 79,9% (95% CI: 70,7–83,2). Such a serious reduction in the tumor mass allowed bringing the dose in the range from 15 to 20 Gy during the late boost. The number of radiosurgical zones ranged from 1 to 15 with a median of 4 (95% CI: 2.5–5.0) versus 1 to 4 zones with a median of 1 (95% CI: 1–1) with a standard boost. The median of local progression with late boost was 40.7 months (95% CI: 26.3–55.2), Local recurrence was registered in 7 out of 30 patients (23.3%), with standard boost — only 18.0 months ( $p=0.001$ ).

The median time to local progression at a dose level of  $\geq 15$  Gy was 40.7 months (95% CI: 38.6–42.9), local recurrence was registered only in 4 out of 26 patients (15.4%), at a lower dose level — 18.0 months ( $p < 0.0001$ ), growth in the boost zone was noted in 14 out of 21 patients (66.7%). The Cox Re-

gression Survival Model identified two most significant factors affecting the development of local recurrence. These predictors were dose level  $\geq 15$  Gy (OR=0.053; p=0.015) and tumor volume (Vbust)  $< 10$  cm<sup>3</sup> (OR=0.154; p=0.006). Improvement of local control in the boost zone did not affect overall survival rates in the groups with standard and late boosts (p=0.560) and the frequency of distant progression in the central nervous system (p=0.476).

Conclusion. Late boost can be used for multiple (from 4 to 10) metastatic brain lesions or oligometastases that do not meet the criteria for radiosurgical treatment in size. Applying the maximum dose with the help of late boost is advisable only in patients without extracranial metastasis or in patients with metastatic process controlled by drug therapy.

**Key words:** metastatic brain lesion, radiation therapy, late boost

### Сведения об авторах

*Беликова Анна Александровна*, врач отделения топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, moretaim@gmail.com

*Герасимов Вячеслав Алексеевич*, зав. отделением топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, docgva@yandex.ru

*Каприн Андрей Дмитриевич*, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского Института РУДН, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, kaprin@mail.ru

*Даценко Павел Владимирович*, д-р мед. наук, зав. отделением нейрорадиологии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, pdacenko@rambler.ru

*Belikova Anna Aleksandrovna*, Doctor of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, moretaim@gmail.com.

*Gerasimov Vyacheslav Alekseevich*, Head of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, docgva@yandex.ru.

*Kaprin Andrey Dmitrievich*, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples» Friendship University of Russia», Medical Institute, Department of Oncology and Radiology named after N.P. Kharchenko, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, kaprin@mail.ru

*Datsenko Pavel Vladimirovich*, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neuroradiology, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, pdacenko@rambler.ru