

© П.И. Блиганов¹, В.А. Иванов¹, М.В. Черных^{1,2}

Частота развития радионекроза после проведения курса радиохирургии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Pavel I. Bliganov¹, Valerii A. Ivanov¹, Marina V. Chernykh^{1,2}

Incidence of Radionecrosis Following Stereotactic Radiosurgery or Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: A Meta-Analysis

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Введение. Частота развития радионекроза (РН) после проведения курса стереотаксической радиохирургии (СРХ) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) посредством линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) или роботизированных методик проведения курса лучевой терапии (ЛТ) остается до конца не определенной. В отличие от результатов исследований по применению гамма-терапевтических установок, количество литературных данных, посвященных применению данных методов ЛТ, ограничено. Подобное может являться причиной искусственного экстраполирования результатов частоты развития РН, полученных посредством гамма-ЛТ, на популяцию пациентов, пролеченных посредством ЛУЭ или роботизированных методик проведения курса ЛТ, и не отражать истинную частоту проявления данного нежелательного явления.

Цель. Оценка частоты развития РН после курса СРХ/СТЛТ посредством ЛУЭ или роботизированных методик проведения курса ЛТ у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. В данный метаанализ были включены исследования, опубликованные с 2015 по 2025 г. на поисковых ресурсах PubMed и ScienceDirect. Интересующим результатом была частота развития РН по очагам и/или по пациентам. Поиск, отбор и включение публикаций были осуществлены согласно рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Статистическая обработка полученных данных была выполнена посредством программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis v.3, v.4.

Результаты. В метаанализ включено 10 публикаций, удовлетворяющих критериям включения. После статистической обработки данных частота развития РН по облученным очагам составила 7,1 % (95 % ДИ: 4,1–12,2) и 10,5 % (95 % ДИ: 6,8–15,8) по пациентам при использовании модели случайных эффектов.

Выводы. При непрямом сравнении с результатами лечения метастатических очагов посредством гамма-терапевтических установок частота развития РН после проведения

Introduction. The incidence of radionecrosis (RN) following stereotactic radiosurgery (SRS) or stereotactic radiotherapy (SRT) using linear accelerators (LINAC) or robotic delivery systems remains incompletely characterized. In contrast to data from gamma knife-based studies, the literature on these radiotherapy (RT) modalities remains limited. This may lead to inaccurate extrapolation of RN rates observed with gamma-based therapies to populations treated with LINAC or robotic techniques, potentially misrepresenting the true incidence of this disease.

Aim. To evaluate the incidence of RN following SRS/SRT delivered via LINAC or robotic systems in patients with brain metastases.

Materials and Methods. This meta-analysis included studies published between 2015 and 2025 identified through PubMed and ScienceDirect. The primary outcome was RN incidence per lesion and per patient. Study selection followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Statistical analysis was performed using Comprehensive Meta-Analysis software (v3/v4).

Results. Ten publications met inclusion criteria. Pooled analysis demonstrated RN incidence of 7.1 % (95 % CI: 4.1–12.2) per treated lesion and 10.5 % (95 % CI: 6.8–15.8) per patient using random-effects models.

Conclusion. When indirectly compared with gamma knife outcomes, LINAC and robotic SRS/SRT demonstrate comparable RN rates. However, more studies specifically evaluating

курса СРХ/СТЛТ с применением ЛУЭ или роботизированных методик курса ЛТ может считаться сопоставимой. Для формирования более точных данных необходимо большее количество научных работ, рассматривающих применение этих методов ЛТ у пациентов с метастазами в головном мозге.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия; стереотаксическая радиохirurgия; метастазы в головном мозге; радионекроз

Для цитирования: Блиганов П.И., Иванов В.А., Черных М.В. Частота развития радионекроза после проведения курса радиохirurgии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2468

✉ Контакты: Блиганов Павел Ильич, pavelbliganov@yandex.ru

these modalities in brain metastasis patients are needed to establish more precise estimates.

Keywords: stereotactic radiation therapy; stereotactic radiosurgery; brain metastases; radiation necrosis

For Citation: Pavel I. Bliganov, Valerii A. Ivanov, Marina V. Chernykh. incidence of radionecrosis following stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy for brain metastases: A meta-analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2468

Введение

Одним из наиболее эффективных методов лечения метастазов в головном мозге является проведение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ). Данный метод лечения может быть реализован посредством применения как многофракционных режимов лучевой терапии (ЛТ), так и однофракционных, которые в литературных источниках могут быть названы стереотаксической радиохirurgией (СРХ) [1]. В этом случае к метастатическому очагу подводится высокая (абляционная) доза ионизирующего излучения за одну фракцию. Однако в подобных условиях ткань головного мозга, находящаяся в непосредственной близости к очагу, также получает высокую дозу ЛТ, что может стать причиной развития различных нежелательных явлений (НЯ), наиболее жизнеугрожающим из которых является радионекроз (РН). Частота развития данного НЯ по различным литературным источникам может составлять от 3,4 до 34 % [2, 3]. Подобный разброс частоты развития РН обусловлен неоднородностью публикуемых исследований как с точки зрения характеристик включенных в них пациентов, так и примененного метода ЛТ. В подобных условиях затруднительным представляется также и поиск факторов, влияющих на развитие РН. Таким образом, целью работы стало проведение метаанализа данных научных работ, опубликованных за последние 10 лет (с 2015 по 2025 г.), посвященных выполнению курса СРХ/СТЛТ посредством ЛУЭ или роботизированной системы проведения ЛТ на метастатические очаги в головном мозге, в которых были опубликованы данные частоты развития РН «по пациентам» и/или «по облученным очагам».

Методы

Поиск данных. В ходе работы были использованы и соблюдены принципы построения и написания метаанализа Preferred Reporting

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [4]. Поиск научных работ был проведен в поисковых системах по биомедицинским исследованиям PubMed и ScienceDirect и включал такие термины, как Stereotactic Radiosurgery, SRS, Stereotactic Radiotherapy, Linear Accelerator Radiosurgery, LINAC Radiosurgery, CyberKnife Radiosurgery, CyberKnife, Radiation Therapy of Brain Metastases, Radionecrosis.

Отбор данных. Два автора (PB и VI) независимо друг от друга провели поиск исследований. Потенциально подходящие работы были загружены в программное обеспечение Microsoft Office Excel для удаления дубликатов, отбора и проверки. Разногласия при удалении дубликатов, отборе и проверке данных были разрешены путем консенсуса с другим автором (MV). Для описания процесса поиска и отбора использовалась блок-схема PRISMA.

Критерии включения. В метаанализ были включены исследования, результаты которых были опубликованы на английском языке с 2015 по 2025 г. включительно. В него вошли как сравнительные, так и несравнительные исследования, сообщающие о результатах показателя частоты развития РН после проведения курса СТЛТ/СРХ у пациентов с интракраниальными метастазами солидных опухолей. Описание клинических случаев, а также тезисы конференций и неопубликованные данные не включались в данную работу. Из метаанализа были исключены исследования в следующих случаях: 1) курс ЛТ был проведен посредством использования гамма-терапевтического оборудования; 2) пациентам был проведен курс СТЛТ/СРХ на ранее облученные очаги или метастазы только в стволе головного мозга; 3) пациенты, которым до курса СТЛТ/СРХ было выполнено облучение всего объема головного мозга (ОВГМ); 4) пациенты, которым курс СТЛТ/СРХ был проведен на послеоперационную полость; 5) недоступные для прочтения полные данные; 6) те пациенты, которые со временем последовательно

включались в несколько научных работ в одном и том же медицинском центре; 7) при возрасте пациентов < 18 лет; 8) не представлены данные гистологической принадлежности первичной опухоли.

Оценка качества и предвзятости. Оценка качества проводилась с использованием шкалы Newcastle — Ottawa для когортных исследований [5]. Оценка предвзятости осуществлялась посредством программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis v.3, v.4 и производилась в двух категориях: предвзятость при публикации результатов развития РН по облученным очагам и по пациентам. В данном анализе был использован метод классический *fail-safe N*. Оценка предвзятости и однородности включенных исследований была выполнена посредством построения воронкообразных графиков для каждой из категорий.

Извлечение данных. Два независимых рецензента РВ и VI извлекли исходные данные из подходящих статей, включая дизайн исследования, размер выборки, возраст, пол пациентов, гистологические варианты и размеры метастазов, а также метод ЛТ. Также были извлечены данные результатов частоты развития РН по очагам и/или пациентам. Любые разногласия разрешались путем консультаций с третьим рецензентом.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен при помощи программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis v.3, v.4 посредством применения модели фиксированных и случайных эффектов с 95 %-ными доверительными интервалами (ДИ). Гетерогенность оценивалась с помощью I², Tau², Q-критерия, $p = 0,05$ [6, 7, 8, 9].

Результаты

Поиск данных. В результате поиска исследований на ресурсах PubMed и ScienceDirect было найдено 117 исследований. После последовательного исключения четырех дубликатов исследований и 85 работ, не удовлетворяющих критериям включения, оставшиеся 28 были дополнительно проверены. После исключения девяти исследований, представленных только кратким обзором, и девяти исследований, в которых не представлены итоговые результаты, отражающие частоту развития РН по пациентам и/или облученным очагам, в итоговый метаанализ было включено десять исследований. Количество нерандомизированных исследований — 10, девять из которых — ретроспективные, и одно — проспективное.

Оценка качества. По итогам оценки десяти исследований, включенных в метаанализ, семь исследований были высокого, а три — удовлетворительного качества. Опросник шкалы Newcastle-Ottawa, пояснение к нему и непосредственные результаты представлены в приложениях №№ 1, 2.

Основные характеристики включенных исследований. Всего в метаанализ включено 1 160 пациентов из отобранных десяти исследований (табл. 1). Девять исследований носили ретроспективный характер, одно было проспективным. Объем выборки в представленных исследованиях составил от 35 до 289 пациентов. Доля мужчин, получавших СРХ/СТЛТ, составляла от 42,5 до 61,8 %; доля женщин — от 38,2 до 57,5 %. Средний возраст участников варьировался от 59 до 71 года. В исследовании L. Johannwerner и соавт. сообщены возрастные интервалы включенных пациентов [16].



Рис. 1. Блок-схема поиска и отбора исследований PRISMA
Fig. 1. PRISMA research search and selection flowchart

Таблица 1. Характеристика включенных исследований: частота развития РН, факторы, влияющие на развитие РН; показатели ЛК

Исследование	DOI	Медиана наблюдения	Частота развития РН по пациентам	Частота развития РН по очагам	Показатели ЛК
Isabella Gruber и соавт., 2023 [10]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6	36,3 мес.	Не сообщен	4,8 %	Не сообщен
Yoshihiro Kawai и соавт., 2023 [11]	https://doi.org/10.21873/anticanres.16648	11,9 мес.	2 %	Не сообщен	Не сообщен
Amit K Garg и соавт., 2023 [12]	https://doi.org/10.1093/jncics/pkad093	10 мес.	0 %	0 %	Не сообщен
Giuseppe Minniti и соавт., 2016 [13]	https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013	10 мес.	CPX: 20 % СТЛТ: 8 %	Не сообщено	CPX: размер опухоли; GTV*; объем мозга, получающий 12–16 Гр СТЛТ: при проведении многофакторного анализа GTV и объем мозга, получающий 15–24 Гр
Bedriye Doğan и соавт., 2024 [14]	https://doi.org/10.1093/bjr/tqae051	22,6 мес.	CPX и СТЛТ: 23,6 %	CPX и СТЛТ: 18,4 % CPX: 18,3 % СТЛТ: 18,5 %	В однофакторном анализе: индекс GPA** > 2, SIR*** > 6, RPA**** — score, РМЖ*****, супратенториальная локализация очагов; V21***** > 1,5 cm ³ в группе бессимптомного РН. В многофакторном анализе: SIR, РМЖ, супратенториальная локализация очагов
Isabella Gruber и соавт., 2023 [15]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02389-z	50,8 мес.	Не сообщено	7,2 %	Не сообщено
Leonie Johannwerner и соавт., 2023 [16]	https://doi.org/10.3390/biology12050655	12,0 мес.	CPX: однолетний — 8 % двухлетний — 8 % СТЛТ: однолетний — 2 % двухлетний — 13 %	CPX: однолетний — 7 %; двухлетний — 7 %. СТЛТ: однолетний — 2 %; двухлетний — 10 %	Максимальный размер очага
Masanori Hirata и соавт., 2022 [17]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02206-7	8,9 мес.	CPX и СТЛТ: 13,4 %	Не сообщено	По результатам однофакторного и многофакторного анализа не выявлены
Giuseppe Minniti и соавт., 2019 [18]	https://doi.org/10.1186/s40425-019-0588-y	15 мес.	CPX и СТЛТ: 15 % 12-месячный предполагаемый риск РН: CPX: 28 %; СТЛТ: 16 %	CPX и СТЛТ: 10,7 %	По результатам одно- и многофакторного анализа факторов выявлено не было
Ryosuke Matsuda и соавт., 2022 [19]	https://doi.org/10.1093/jrr/trab111	13 мес.	CPX и СТЛТ: 5,7 %	Не сообщено	Не сообщено

*GTV — Gross Tumour Volume (макроскопический объем опухоли), **GPA — Graded Prognostic Assessment, ***SIR — Score Index of Radiosurgery, **** RPA — Recursive Partitioning Analysis, *****РМЖ — рак молочной железы, ***** V21 — объем мозга, получающий 21 Гр

Table 1. Characteristics of included studies: Radionecrosis incidence, predictive factors, and LC outcomes

Study	DOI	Median Follow-up (Months)	RN Incidence (Per Patient)	RN Incidence (Per Lesion)	LC Rate
Isabella Gruber, et al, 2023 [10]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6	36.3 months	Not reported	4.8 %	Not reported
Yoshihiro Kawai, et al, 2023 [11]	https://doi.org/10.21873/anticancerres.16648	11.9 months	2 %	Not reported	Not reported
Amit K. Garg, et al, 2023 [12]	https://doi.org/10.1093/jncics/pkad093	10 months	0 %	0 %	Not reported
Giuseppe, Minniti et al, 2016 [13]	https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013	10 months	SRS: 20 %; SRT: 8 %	Not reported	SRS: tumor size; GTV*; brain volume receiving 12–16 Gy. SRT: When performing a multivariate analysis of GTV and brain volume receiving 15–24 Gy
Bedriye Doğan, et al, 2024 [14]	https://doi.org/10.1093/bjr/tqae051	22.6 months	SRS and SRT: 23.6 %	SRS and SRT: 18.4 %; SRS: 18.3 %; SRT: 18.5 %	Univariate analysis: GPA** > 2 index. SIR*** > 6. RPA**** — score, BC*****. supratentorial localization of foci; V21***** > 1.5 cm ³ in the group of asymptomatic RN. In multivariate analysis: SIR. breast cancer. supratentorial localization of foci
Isabella Gruber, et al, 2023 [15]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02389-z	50.8 months	Not reported	7.2 %	Not reported
Leonie Johannwerner, et al, 2023 [16]	https://doi.org/10.3390/biology12050655	12.0 months	SRS: 1-year-old — 8 %; 2-year-old — 8 %. SRT: 1-year-old — 2 %; 2-year-old — 13 %	SRS: 1-year-old — 7 %; 2-year-old — 7 % SRT: 1-year-old — 2 %; 2-year-old — 10 %	Maximum lesion size
Masanori Hirata et al, 2022 [17]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02206-7	8.9 months	SRS and SRT: 13.4 %	Not reported	No significant factors identified in univariate/multivariate analysis
Giuseppe Minniti et al, 2019 [18]	https://doi.org/10.1186/s40425-019-0588-y	15 months	SRS and SRT: 15 %; 12-month estimated risk of RN: SRS: 28 %; SRT: 16 %	SRS and SRT: 10.7 %	No significant factors identified in univariate/multivariate analysis
Ryosuke Matsuda et al, 2022 [19]	https://doi.org/10.1093/jrr/rrab111	13 months	SRS and SRT: 5.7 %	Not reported	Not reported

*GTV — Gross Tumour Volume (macroscopic tumour volume), **GPA — Graded Prognostic Assessment, ***SIR — Score Index of Radiosurgery, **** RPA — Recursive Partitioning Analysis, *****BC — Breast Cancer, ***** V21 — brain volume receiving 21 Gy

Доля пациентов с метастазами рака легкого составляла 47,1 % от всех включенных в исследования и варьировала от 41,5 до 86 %, РМЖ — от 5 до 20,1 %. В исследовании G. Minniti и соавт. были рассмотрены только пациенты с метастазами меланомы в головной мозг. Наибольший сообщенный процент включенных пациентов с заболеванием почки составил 7 %, пациентов с КРР — 14,5 %, других гистологических вариантов опухолей — 25,4 % [18]. Подобные характеристики указывают на разнообразие популяции в рамках исследований.

Суммарное количество метастатических очагов составило 1 693 (37–343). В исследовании M. Hirata количество облученных очагов не сообщалось. В пяти работах медиана размера очагов в кубических сантиметрах варьировала от 0,3 до 10,65 см³ [17]. В исследовании B. Doğan и соавт. аналогичный показатель в миллиметрах составил 13,58 (3–50) [14]. В трех исследованиях количество метастатических очагов описано в зависимости от размеров. В одном охарактеризована медиана размера РТВ облученных очагов.

В семи исследованиях пациентам был проведен курс СРХ, в девяти — курс СТЛТ. Суммарные дозы (СД) при проведении курса однократной СРХ составили 15–24 Гр, при проведении курса СТЛТ — 24–48 Гр.

В табл. 1 продемонстрированы основные результаты проведения ЛТ у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Во всех исследованиях была определена медиана наблюдения после проведения курса СРХ/СТЛТ. Данный показатель варьировал от 8,9 до 50,8 мес. В шести исследованиях частота развития РН была опубликована исходя из количества облученных очагов. В восьми работах аналогичный показатель был рассчитан по пациентам. Наибольшая частота развития РН по пациентам выявлена в исследовании B. Doğan и соавт., которая составила 23,6 % после проведения СРХ/СТЛТ при медиане наблюдения 22,6 мес. [14]. Наименьшая частота развития данного НЯ по пациентам составила 0 % в исследовании A.K. Garg и соавт. при медиане наблюдения 10,0 мес. [12]. Аналогичные показатели по облученным очагам составили 18,4 и 0 % и также выявлены у B. Doğan и A.K. Garg соответственно.

В пяти исследованиях были опубликованы результаты одно- и многофакторного анализа влияния различных факторов на развитие РН. Факторов, влияющих на развитие РН, в одном исследовании выявлено не было.

По результатам однофакторного анализа данных исследований, включенных в метаанализ, медиана GTV (7,3 vs 2,7 мл; $p = 0,003$), максимальный диаметр очага ($p = 0,0495$), индекс GPA > 2 ($p = 0,005$), индекс SIR > 6

($p = 0,015$), RPA-score I ($p = 0,011$), метастазы РМЖ ($p = 0,004$), супратенториальная локализация облученного очага ($p = 0,048$) влияли на развитие РН. В исследовании B. Doğan и соавт. V21 > 1,5 см³ ($p < 0,05$) влиял на частоту развития бессимптомного РН [14].

По результатам многофакторного анализа, в исследовании L. Johannwerner и соавт. максимальный диаметр очага влиял на развитие РН [16]. В работе B. Doğan и соавт., по результатам многофакторного SIR (OR: 1,30, 95 % ДИ 1,040–1,627, $p = 0,021$), метастазы РМЖ (OR: 2,33, 95 % ДИ: 1,08–5,05, $p = 0,031$) и супратенториальная локализация облученных очагов (OR: 3,64, 95 % ДИ: 1,176–11,28, $p = 0,025$) влияли на развитие данного нежелательного явления.

В исследовании G. Minniti и соавт. в группе СРХ размер опухоли, GTV, а также объем мозга, получающий дозу 12–16 Гр, являлись факторами, влияющими на развитие РН [13]. В группе СТЛТ данными факторами были GTV и объем мозга, получающий дозу 15–24 Гр.

Оценка предвзятости публикаций, сообщающих данные частоты развития РН по очагам. Данный метаанализ включает данные из семи исследований, где z-значение — 19,22672, двухстороннее $p < 0,0001$, $n = 667$. Для изменения выводов метаанализа потребуется 667 неопубликованных исследований со статистически незначимыми результатами.

Оценка предвзятости публикаций, сообщающих данные частоты развития РН по пациентам. Данный метаанализ включает данные из десяти исследований, где z-значение — 17,98955, двухстороннее $p < 0,0001$, $n = 833$. Для изменения выводов метаанализа потребуется 883 неопубликованных исследования со статистически незначимыми результатами.

Воронкообразные графики

На рис. 2 и 3 представлены воронкообразные графики системной ошибки публикаций частоты развития РН по очагам и пациентам. Количество «выбросов» на первом и втором графике составляет 4 и 5 публикаций соответственно. Публикации, результаты которых входят в 95 %-ный ДИ, равномерно распределены вокруг средневзвешенного значения.

Частота развития радионекроза по облученным очагам. Данные были получены из шести включенных исследований. В одном из них представлены данные частоты развития РН после СРХ и СТЛТ отдельно, поэтому данное исследование проанализировано для каждого из методов ЛТ, суммарное число исследований — семь. Учитывая неоднородность пациентов в исследованиях по нозологиям, стадиям заболевания, применению лекарственной противоопухолевой терапии, размерам и количеству облученных

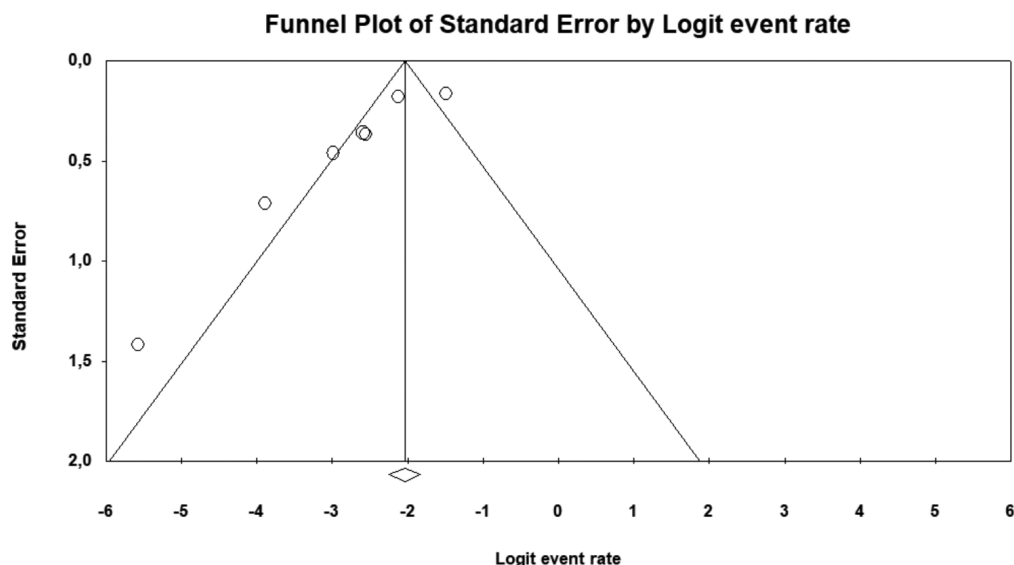


Рис. 2. Воронкообразный график предвзятости публикаций, отражающих частоту развития РН по очагам
Fig. 2. Funnel plot assessing publication bias for per-lesion radionecrosis incidence

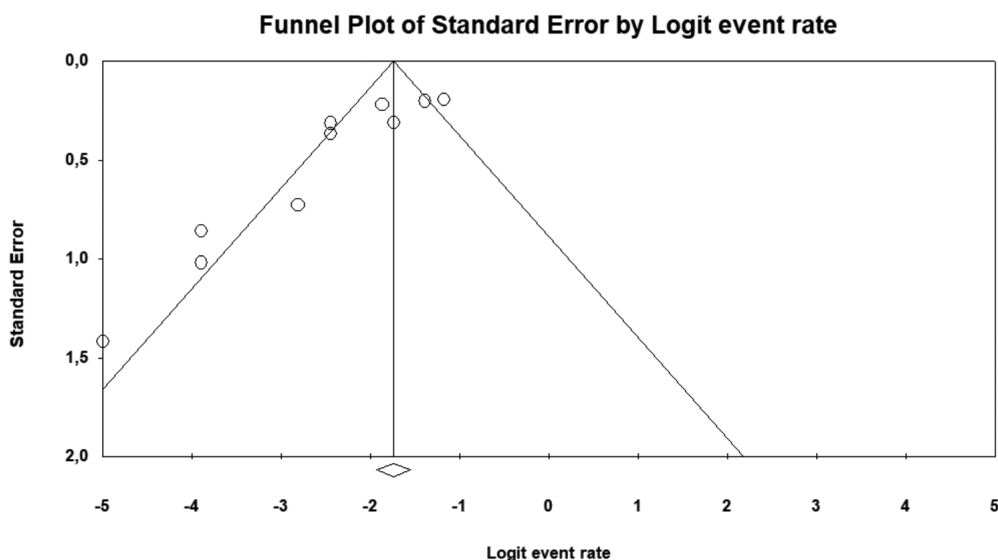


Рис. 3. Воронкообразный график предвзятости публикаций, отражающих частоту развития РН по пациентам
Fig. 3. Funnel plot assessing publication bias for per-patient RN incidence

Meta Analysis

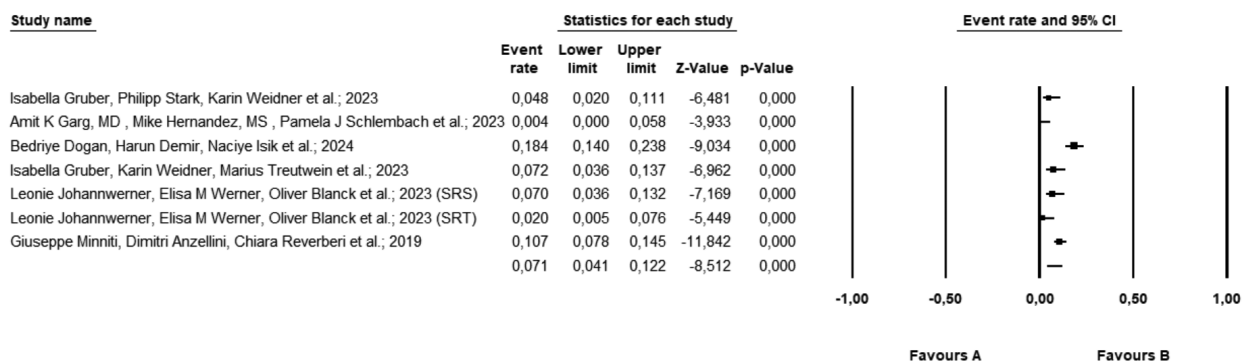


Рис. 4. Показатели частоты развития РН по очагам, полученные после статистической обработки данных
Fig. 4. Pooled analysis of per-lesion RN incidence

Meta Analysis

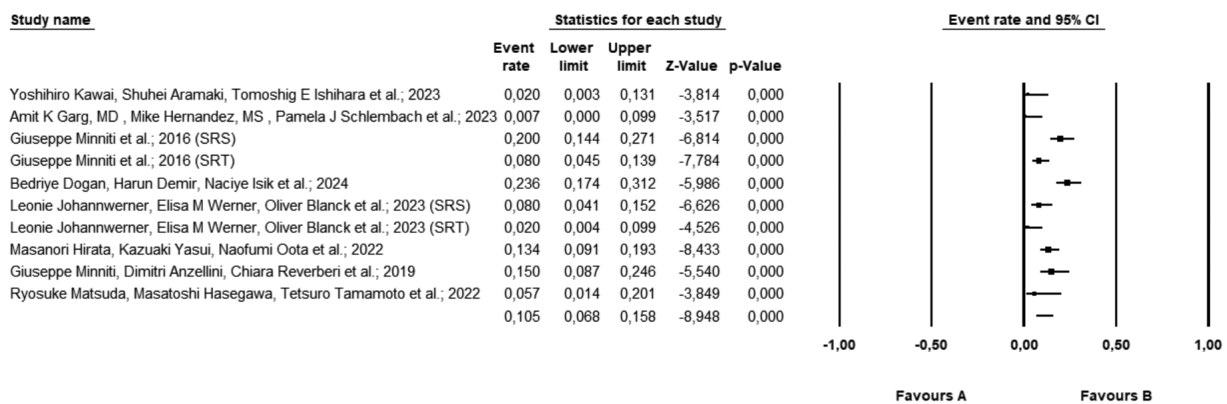


Рис. 5. Показатели частоты развития РН по пациентам, полученные после статистической обработки данных

Fig. 5. Pooled analysis of per-patient RN incidence

очагов, а также методике облучения метастазов в головном мозге, основной моделью, отражающей частоту развития РН, была выбрана модель случайных эффектов.

Средняя величина эффекта составила 0,071 (95 % ДИ: 0,041–0,122) (рис. 4). Значение $Q = 32,7$, $p < 0,001$. Показатели I^2 и Tau^2 составили 82 % и 0,426 соответственно. Данные показатели характеризуют высокую гетерогенность представленных исследований. Истинный размер эффекта в 95 % всех сопоставимых популяций попадает в интервал прогнозирования от 0,012 до 0,328.

Частота развития радионекроза по пациентам. Данные были получены из восьми включенных исследований. В двух исследованиях представлены данные частоты развития РН после СРХ и СТЛТ отдельно, поэтому работы проанализированы для каждого из методов ЛТ — суммарное число данных представлено из десяти исследований.

Средняя величина эффекта составляет 0,105 (95 % ДИ 0,068–0,158) (рис. 5). Значение $Q = 38,37$, $p < 0,001$. Показатели I^2 и Tau^2 составили 77 % и 0,349 соответственно. Данные показатели характеризуют высокую гетерогенность представленных исследований. Истинный размер эффекта в 95 % всех сопоставимых популяций попадает в интервал прогнозирования от 0,026 до 0,337.

Обсуждение

По результатам проведенного метаанализа, частота развития РН по облученным очагам составила 7,1 % (95 % ДИ: 4,1–12,2). Аналогичный показатель по пациентам составил 10,5 % (95 % ДИ: 6,8–15,8).

Преимуществом данной работы является то, что проведенный метаанализ является первым

подобным исследованием, посвященным оценке частоты развития РН после выполнения курса СТЛТ на метастазы в головном мозге посредством ЛУЭ, опубликованным как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Важно отметить, что в данный метаанализ были включены исследования, в которых курс СРХ/СТЛТ был выполнен только посредством ЛУЭ или роботизированной системы для проведения ЛТ. Полученные данные указывают на то, что частота развития РН по облученным очагам и пациентам сопоставимы с аналогичными показателями после проведения курса ЛТ посредством гамма-терапевтических установок.

Основными ограничениями проведенного метаанализа могут являться ретроспективный характер, вариабельность размеров выборки, высокая гетерогенность и небольшое число включенных исследований. В метаанализ также включались исследования с низким уровнем доказательности результатов (ШВ) и не вошло ни одно рандомизированное исследование. В единственном проспективном (по заявлению авторов) исследовании также не указана статистическая гипотеза.

Немаловажным является то, что значительная часть научных работ с 2015 по 2025 г. рассматривала проведение курса ЛТ посредством гамма-терапевтических установок. Учитывая характерные особенности проведения курса гамма-ЛТ метастазов в головном мозге, эти публикации не могли быть включены в данную работу.

Говоря непосредственно о результатах представленного метаанализа, уровни отмечаемых явлений можно оценить как репрезентативные с учетом аналогичных значений в публикуемых отдельных работах независимо от устройства проведения ДЛТ. Так, в одном из наиболее крупных исследований, посвященных проведению гамма-ЛТ метастазов в головном мозге,

Р.К. Sneed и соавт. проанализировали результаты лечения 2 200 очагов [20]. При медиане наблюдения 9,9 мес. частота развития РН в облученных очагах составила 5,4 %, а общая частота развития РН в течение года после курса СРХ — 7 %. В нашем предыдущем исследовании частота развития РН по облученным очагам составила 8,2 и 12,9 % по пациентам, что также подтверждает общий тренд явления [21].

Стоит отметить, что развитие симптомного РН после проведения курса СТЛТ представляет собой существенную проблему. Общая частота данного НЯ составляет от 8,4 до 16 % пациентов [22, 23]. У части больных после лечения кортикостероидами, а также таргетными препаратами наблюдается регресс неврологической симптоматики, при этом при развитии рефрактерности к лекарственному лечению методом выбора является хирургическое вмешательство. Проведение последнего сопряжено с высоким риском развития стойкой утраты или выраженного снижения неврологических функций [24].

Заключение

Актуальная частота развития РН после проведения курса СТЛТ на метастатические очаги в головном мозге не превышает 10,5 %. Таким образом, каждый десятый пациент может развить данное НЯ, которое при формировании рефрактерности к лекарственному лечению является причиной возможной утраты функций центральной нервной системы и инвалидизации пациентов. Подобные данные характеризуют потребность в большем числе клинических исследований, направленных на снижение частоты развития РН или его лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Черных М.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Иванов В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, научное редактирование;

Блиганов П.И. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за

все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Chernykh M.V. — study concept and design, critical revision of the manuscript;

Ivanov V.A. — study conception and design, data acquisition and analysis, statistical analysis, critical revision;

Bliganov P.I. — literature review, data acquisition and analysis, statistical analysis, manuscript drafting.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lupattelli M., Ali E., Ingrosso G., et al. Stereotactic radiotherapy for brain metastases: Imaging tools and dosimetric predictive factors for radionecrosis. *J Pers Med.* 2020; 10(3): 59.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm10030059>.
2. Le Rhun E., Dhermain F., Vogin G., et al. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2016; 16(8): 903-14.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1184572>.
3. Loo M., Pin Y., Thierry A., Clavier J.B. Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study. *Clin Exp Metastasis.* 2020; 37(3): 425-434.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10031-5>.
4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
5. Wells G.A., Shea B., O'Connell D., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2014; 21.-URL: www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
6. Borenstein M. Common mistakes in meta-analysis and how to avoid them. Biostat, Inc. 2019.-URL: <https://www.Meta-Analysis.com/rsm>.
7. Borenstein M. Research Note: In a meta-analysis, the I index does not tell us how much the effect size varies across studies. *J Physiother.* 2020; 66(2): 135-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.02.011>.
8. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Comprehensive meta-analysis version 4. Englewood (NJ): Biostat, Inc. 2022.-URL: <http://www.meta-analysis.com>.
9. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010; 1(2): 97-111.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>.
10. Gruber I., Stark P., Weidner K., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases: results of a retrospective study. *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 85.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6>.
11. Kawai Y., Aramaki S., Ishihara T., et al. Outcomes of 30 Gy/5 Fr hypofractionated stereotactic radiation therapy for small brain metastases (≤ 2 cm). *Anticancer Res.* 2023; 43(10): 4543-4549.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16648>.
12. Garg A.K., Hernandez M., Schlembach P.J., et al. A phase II clinical trial of frameless, fractionated stereotactic radiation

- therapy for brain metastases. *JNCI Cancer Spectr.* 2023; 7(6): pkad093.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad093>.
13. Minniti G., Scaringi C., Paolini S., et al. 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): 1142-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013>.
 14. Doğan B., Demir H., Işık N., et al. Investigation of the risk factors in the development of radionecrosis in patients with brain metastases undergoing stereotactic radiotherapy. *Br J Radiol.* 2024; 97(1157): 1022-1028.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjr/tqae051>.
 15. Gruber I., Weidner K., Treutwein M., Koelbl O. Stereotactic radiosurgery of brain metastases: a retrospective study. *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 202.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02389-z>.
 16. Johannwerner L., Werner E.M., Blanck O., et al. Radiation necrosis following stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy with high biologically effective doses for large brain metastases. *Biology (Basel).* 2023; 12(5): 655.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12050655>.
 17. Hirata M., Yasui K., Oota N., et al. Feasibility of linac-based fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for patients with up to ten brain metastases. *Radiat Oncol.* 2022; 17(1): 213.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02185-1>. Erratum in: *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 45.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02206-7>.
 18. Minniti G., Anzellini D., Reverberi C., et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 102.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0588-y>.
 19. Matsuda R., Hasegawa M., Tamamoto T., et al. Linac-based stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy with a micro-multileaf collimator for brain metastasis in the primary motor cortex. *J Radiat Res.* 2022; 63(1): 63-70.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/trab111>.
 20. Sneed P.K., Mendez J., Vemer-van den Hoek J.G., et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* 2015; 123(2): 373-86.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141610>.
 21. Блиганов П.И., Иванов В.А., Черных М.В., et al. Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге: эффективность и токсичность лечения. *Хирургия и онкология.* 2025; 15(2): 32-40.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-32-40>. [Bliganov P.I., Ivanov V.A., Chernykh M.V., et al. Stereotactic radiation therapy of brain metastases: efficacy and toxicity of treatment. *Surgery and Oncology.* 2025; 15(2): 32-40.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-32-40> (In Rus)].
 22. Weingarten N., Kruser T.J., Bloch O. Symptomatic radiation necrosis in brain metastasis patients treated with stereotactic radiosurgery and immunotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019; 179: 14-18.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.02.010>.
 23. Sharma M., Jia X., Ahluwalia M. First follow-up radiographic response is one of the predictors of local tumor progression and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Cancer Med.* 2017; 6(9): 2076-2086.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1149>.
 24. Daisne J.F., De Ketelaere C., Jamart J. The individual risk of symptomatic radionecrosis after brain metastasis radiosurgery is predicted by a continuous function of the V12Gy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021; 27: 70-4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.01.003>.

Поступила в редакцию / Received / 14.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Павел Ильич Блиганов / Pavel I. Bliganov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-0586>; SPIN-code: 2036-1570, AuthorID: 1121624; 8 (916)060-37-59.

Валерий Анатольевич Иванов / Valerii A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>; SPIN-code: 1096-7850.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>; SPIN-code: 4152-3432.

