

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37



СТАЖИРОВАННАЯ РАДИОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.К. Осинов¹, А.В. Голанов², С.М. Банов^{1,2}, А.Е. Артеменкова¹, В.В. Костюченко¹, А.В. Далечина¹

¹АО «Деловой центр нейрохирургии» (Центр «Гамма-нож»); Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 3;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Иван Константинович Осинов I.Osinov@nsi.ru

Цель исследования – изучить эффективность стажированной радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включен 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин) с метастатическим поражением головного мозга, радиохирургическое лечение которых проведено за 2 сеанса. Операция была противопоказана всем пациентам из-за риска развития неврологического дефицита или из-за высоко-го анестезиологического риска.

Результаты. Локальный контроль роста метастазов через 3 мес после лечения достигнут в 31 (96,9 %) из 32 очагов, через 6 и 12 мес – в 92,5 и 83,8 % соответственно. Возраст пациентов <50 лет ассоциировался с более высокой выживаемостью без прогрессирования. Медиана времени возникновения лучевых осложнений I–II степени составила 3,0 мес, осложнения наблюдались у 11 (45,8 %) из 24 пациентов. Лучевые осложнения II степени (перифокальный отек) и наблюдались у 8 (33,3 %) пациентов, III степени (радионекроз) – у 2 (8,3 %) пациентов. Общая выживаемость в сроки 6 и 12 мес составила 55,6 и 40,8 % соответственно (медиана 6,9 мес), в подгруппе пациентов, получавших противоопухолевое лекарственное лечение, – 80,0 и 56,8 % соответственно. Все пациенты, не проходившие противоопухолевое лекарственное лечение, умерли в срок до 6 мес.

Заключение. Стажированное радиохирургическое лечение с интервалом в 2–4 нед между сеансами обеспечивает удовлетворительные показатели локального контроля с приемлемым уровнем постлучевых осложнений. Данный метод лечения может применяться у пациентов с крупными метастазами в головном мозге, не подлежащими хирургическому лечению.

Ключевые слова: стажированная радиохирургия, метастазы в головном мозге, лучевые осложнения, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Осинов И.К., Голанов А.В., Банов С.М. и др. Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Нейрохирургия 2021;23(1):26–37. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37.

Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases

I. K. Osinov¹, A. V. Golanov², S. M. Banov^{1,2}, A. E. Artemenkova¹, V. V. Kostuchenko¹, A. V. Dalechina¹

¹Business Center of Neurosurgery (Gamma Knife Center); Bld. 3, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ivan Konstantinovich Osinov I.Osinov@nsi.ru

The study objective is to present the results of the treatment of metastatic brain patients by the staged radiosurgery with the Gamma Knife.

Materials and methods. The retrospective analysis included 31 patients (13 men and 18 women) with brain metastases, whose radiosurgery treatment was carried out in 2 sessions. The operation was contraindicated in all patients due to the risk of neurological deficits or due to the high anesthesiological risk.

Results. Local control of metastases growth was achieved in 31 (96.9 %) of 32 foci 3 months after treatment, and in 92.5 and 83.8 %, after 6 and 12 months, respectively. The age <50 years were associated with higher progression-free survival respectively. The median time of grade I–II radiation complications was 3.0 months, complications were observed in 11 (45.8 %) of 24 patients. Radiation complications of grade II (perifocal edema) were observed in 8 (33.3 %) patients, grade III (radionecrosis) – in 2 (8.3 %) patients. Overall survival at 6 and 12 months was 55.6 and 40.8 %, respectively (median 6.9 months), in patients receiving antitumor drug treatment – 80.0 and 56.8 %, respectively. All patients who did not received antitumor drug therapy died within 6 months.

Conclusion. Two-stage radiosurgery, carried out in 2 sessions with an interval of 2–4 weeks, provides satisfactory local control with an acceptable level of post-radiation complications. This method of treatment can be used in patients with large brain metastases who are not subject to surgical treatment.

Key words: staged radiosurgery, brain metastases, radiation complications, progression-free survival

For citation: Osinov I.K., Golanov A.V., Banov S.M. et al. Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):26–37. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головном мозге (МГМ) – наиболее часто встречающиеся интракраниальные злокачественные опухоли. Своевременное выявление и лечение МГМ существенно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов и требует персонализированного подхода к лечению [1–3].

До последнего времени стандартом лечения МГМ было нейрохирургическое лечение с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ). При невозможности хирургического лечения проводилось ОВГМ или симптоматическая терапия [2, 4–6].

Комбинированное лечение (нейрохирургическое и ОВГМ) у пациентов с одиночным МГМ обеспечивало лучший контроль роста интракраниальных метастазов в сравнении с только нейрохирургическим лечением, однако показатели общей выживаемости (ОВ) и длительности сохранения высокого функционального статуса в обеих группах были идентичны [2].

В последнее время для лечения МГМ стали чаще применять стереотаксическую радиохирургию (РХ) и стереотаксическую радиотерапию (СРТ), а также их комбинации с традиционными методиками лечения: хирургией, ОВГМ, лекарственной терапией [7–9].

Несмотря на эффективность и низкую частоту постлучевых осложнений, СРТ у пациентов с крупными МГМ без предварительного удаления не является стандартом лечения, поскольку отсутствует единое мнение о показаниях к ней, оптимальных дозах и режимах фракционирования.

Возможности РХ в лечении таких пациентов ограничены высоким риском развития постлучевых осложнений при подведении эффективных доз ионизирующего излучения (18,0 Гр и более). В связи с этим представляют интерес исследования по применению стажированной по дозе (dose-staged) РХ, которая позволяет подвести высокую дозу к очагу за несколько лечебных сеансов и минимизировать лучевую нагрузку на нормальные ткани головного мозга [10–13].

Цель исследования – изучить эффективность стажированной радиохирургии на аппарате «Гамма-нож»

у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ включен 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин) с метастатическим поражением головного мозга, лечение которых включало стажированную РХ (2 сеанса). Средний возраст пациентов на момент проведения 1-го сеанса РХ составил $59,6 \pm 2,1$ года (диапазон 31–77 лет, 95 % доверительный интервал (ДИ) 9,3–15,6 года), средний индекс Карновского – 70 % (диапазон 60–90 %).

В исследуемой группе преобладали пациенты с МГМ колоректального рака (КРР) – 10 (32,2 %) и рака молочной железы (РМЖ) – 8 (25,8 %). Значительно реже источником МГМ были: немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) – 5 (16,1 %) пациентов, меланома – 3 (9,7 %) пациента, рак почки (РП) – 2 (6,4 %) пациента, рак яичника (РЯ) – 1 (3,2 %) пациент, рак мочевого пузыря (РМП) – 1 (3,2 %) пациент. В 1 случае первичный очаг выявлен не был. У 5 (15,1 %) пациентов МГМ были первым проявлением онкологического заболевания. Медиана времени от момента верификации первичного онкологического диагноза до выявления МГМ составила 17,6 мес (0–82 мес).

На момент проведения РХ у 21 (67,7 %) пациента были выявлены экстракраниальные метастазы, у 10 (33,3 %) пациентов данные о наличии экстракраниальных метастазов отсутствовали.

Ограниченное метастатическое поражение головного мозга (2 очага и меньше) выявлено у 13 (41,9 %) пациентов, множественное (3 очага и больше) – у 18 (58 %) пациентов.

Системное противоопухолевое лекарственное лечение проводилось 18 (58 %) пациентам в связи с подтвержденными множественными интра- и экстракраниальными метастазами.

Все пациенты имели противопоказания к проведению хирургического лечения из-за возможного развития неврологического дефицита после операции или из-за наличия высокого анестезиологического риска.

На момент проведения 1-го сеанса стажированной РХ ни у кого из больных не было выявлено противопоказаний к лучевому лечению.

Методика стажированной радиохирургии. Всем пациентам стажированная РХ проводилась на установках Leksell Gamma Knife Perfexion и Icon. Перед каждым сеансом РХ осуществлялась фиксация стереотаксической рамы. Объем мишени определялся по данным топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего головного мозга с внутривенным контрастированием (до уровня позвонка С₁). Планирование осуществлялось с помощью программы Leksell Gamma Plan версий 10.1 и 11.1.

Для проведения стажированной РХ выбирались в основном крупные (диаметром $\geq 2,5$ см) метастатические очаги, остальные образования облучались одномоментно в 1-й сеанс дозами в соответствии с рекомендациями исследования RTOG 90-05 [14].

Краевая доза в 1-й сеанс РХ находилась в диапазоне 12–15 Гр, во 2-й – 12,0–18,0 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) за оба сеанса варьировала от 24,0 до 33,0 Гр. Лечение считалось безопасным, если доза ионизирующего излучения за 1 сеанс, приходящаяся на 100 см³ нормальных тканей головного мозга, составляла 10 Гр и меньше. Интервал между сеансами облучения составлял от 2 нед до 1 мес.

После каждого сеанса облучения и в интервале между ними назначали стероидную терапию (дексаметазон), дозы и длительность которой определялись динамикой соматического и неврологического статуса пациентов.

Методы статистического анализа. Анализируемыми клиническими событиями были:

- достижение локального контроля, который оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании данных контрольных МРТ головного мозга с контрастированием, которые выполнялись каждые 3 мес после 1-го сеанса облучения [15];
- выживаемость без интракраниального прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась от даты проведения 1-го сеанса облучения до даты контрольной МРТ, на которой было выявлено увеличение объема очага на 20 % и более и/или появление новых метастатических очагов;
- общая выживаемость, которая рассчитывалась от 1-го сеанса облучения до даты последней МРТ на этапе наблюдения или до даты смерти пациента.

Постлучевые осложнения оценивались на основании полученных клиничко-рентгенологических данных: МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии и оценки функционального и неврологического статуса с использованием критериев лучевых осложнений СТСАЕ версии 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [16].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью пакета Statistica

for Windows (StatSoft), версия 10.0, с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни и показателя соответствия χ^2 Пирсона. Показатели выживаемости больных рассчитывались с применением процедуры Каплана–Майера. Многофакторный анализ проводился с помощью регрессионной модели Кокса (Cox regression). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2014 по 2019 г. в центре «Гамма-нож» (г. Москва) 31 пациенту (всего 141 МГМ) проведена РХ на аппарате «гамма-нож». При этом 58 метастатических очагов подвергнуты стажированной по дозе РХ, остальные 83 очага облучены в ходе 1 сеанса дозами в соответствии с рекомендациями RTOG 90–05.

Средний объем метастатических очагов на момент проведения 1-го сеанса РХ составил $9,4 \pm 0,8$ см³ (диапазон 0,07–22,5 см³; 95 % ДИ 5,5–8,0 см³). Объем 20 (34,4 %) из 58 очагов – 10 см³ и более. Среднее значение краевой дозы на 1-м сеансе РХ составило 12,5 Гр (диапазон 12,0–15,0 Гр).

Второй сеанс облучения проведен для лечения 45 метастатических очагов у 24 пациентов. Средний объем очагов на 2-м сеансе РХ составил $6,3 \pm 0,8$ см³ (диапазон 0,01–20,8 см³; 95 % ДИ 4,6–7,0 см³), а среднее значение краевой дозы – 14,3 Гр (диапазон 12,0–18,0 Гр).

Функциональный статус (по шкале Карновского) на 1-м и 2-м сеансах составил 70 % (диапазон 60–90 %) и 80 % (диапазон 60–90 %) соответственно. Средний промежуток времени между лечебными сеансами составил 25,5 дня (диапазон 11–45 дней).

Локальный контроль. Медиана объема метастатических очагов на 1-м и 2-м сеансах стажированной РХ составила соответственно 9,6 см³ (95 % ДИ 5,5–6,0 см³) и 5,3 см³ (95 % ДИ 4,6–7,0 см³), уменьшение ко 2-му сеансу составило 44,7 % ($p = 0,00008$).

При дополнительном анализе установлено, что статистически значимое ($p = 0,000002$) уменьшение медианы объема очагов (на 40 %) ко 2-му сеансу наблюдалось только у пациентов с метастазами РМЖ и НМРЛ, в то время как в подгруппе МГМ остальных типов опухолей (КРР, РП, меланома, РЯ, РМП) уменьшение медианы объема очагов не таким выраженным (на 33,3 %) и без статистически значимых различий ($p = 0,263$).

Кроме того, у пациентов с МГМ КРР наблюдалось максимальное уменьшение медианы объема облученных очагов (на 28 %, $p = 0,44$), в то время как у пациентов с МГМ РП и меланомы отмечалось увеличение медианы объема очагов ко 2-му сеансу РХ (на 14 и 7 % соответственно, $p \geq 0,05$). Локальный контроль МГМ на момент проведения 2-го сеанса РХ достигнут в отношении 97,6 % очагов.

После 2-го сеанса РХ контрольная МРТ головного мозга проведена 20 пациентам, волометрическому

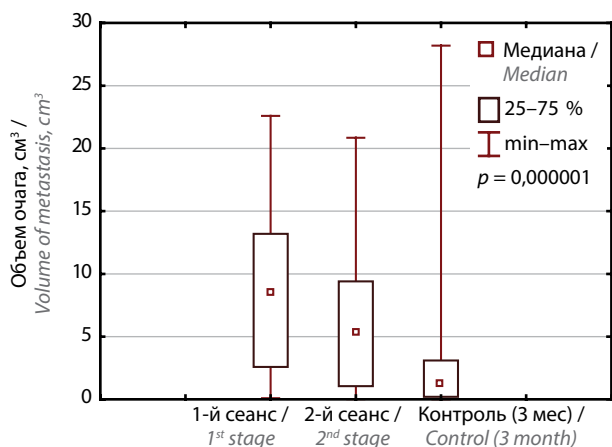


Рис. 1. Изменение объема облученных метастазов в головном мозге по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (через 3 мес после 1-го сеанса стазированной радиохирургии)

Fig. 1. Changes in volume of irradiated brain metastases from the 1st stage and between stages of the staged radiosurgery to the follow-up magnetic resonance imaging (after 3 months)

анализу было доступно 32 очага. По данным проведенного волюметрического анализа отмечалось дальнейшее статистически значимое уменьшение медианы объема метастазов – с 5,3 до 1,3 см³ (95 % ДИ 4,3–7,2 см³) (рис. 1).

Статистически значимое уменьшение объемов облученных очагов наблюдалось как в подгруппе пациентов с метастазами РМЖ, НМРЛ ($p = 0,0001$), так и в подгруппе пациентов с МГМ других типов опухолей ($p = 0,00354$). Однако статистически значимых различий между подгруппами установлено не было (U-тест Манна–Уитни, $p > 0,05$) (рис. 2).

Уменьшение медианы объема метастатических очагов в подгруппе пациентов с РМЖ и НМРЛ составило 85,3 %, в подгруппе опухолей других типов (меланома, КРР, РП, РЯ, РМП) – 41 %.

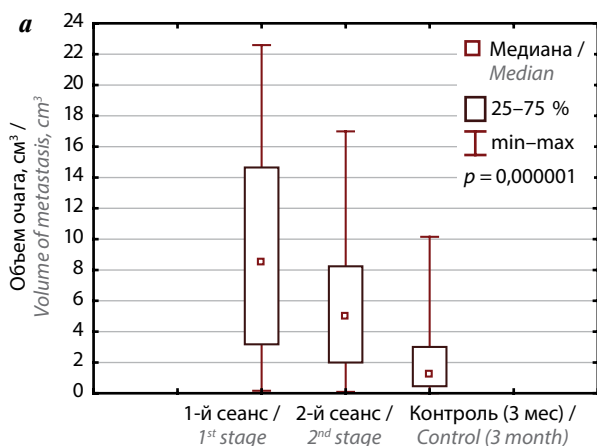


Рис. 2. Изменение объема облученных метастазов в головном мозге по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (через 3 мес после 1-го сеанса стазированной радиохирургии): а – очагов рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого; б – очагов колоректального рака, меланомы, рака почки, рака яичника

Fig. 2. Changes in volume of irradiated brain metastases from the 1st stage of staged radiosurgery to the follow-up magnetic resonance imaging (after 3 months): а – metastases of breast cancer and non-small cell lung cancer; б – metastases of other types of tumors (colorectal cancer, melanoma, kidney cancer, ovarian cancer)

Продолженный рост выявлен в 1 очаге у пациента с МГМ КРР. Увеличение объема очага составило 31 % от его первоначального объема на момент 2-го сеанса РХ.

Таким образом, локальный контроль роста МГМ через 3 мес достигнут в 31 (96,9 %) из 32 очагов. Локальный контроль роста опухоли в сроки 6 и 12 мес после проведенного лечения составил 92,5 и 83,8 % соответственно.

По данным проведенного однофакторного анализа не выявлено статистически значимых различий частоты достижения локального контроля между подгруппами пациентов с различными типами первичной опухоли, а также между подгруппами пациентов с разным объемом очагов ($< 10 \text{ см}^3$ и $\geq 10 \text{ см}^3$, $p \geq 0,05$).

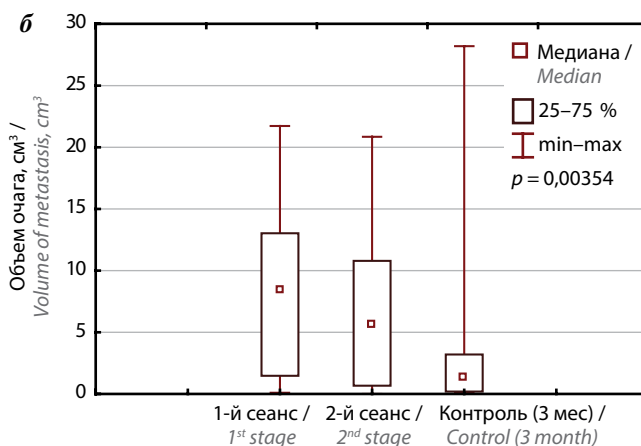
В подгруппе пациентов с метастазами РМЖ и НМРЛ локальный контроль в сроки 6 и 12 мес после 1-го сеанса РХ составил 100 %, а в подгруппе пациентов с МГМ других типов опухолей: меланомы, КРР, РП, РЯ, РМП – $84,0 \pm 10,8$ % и $67,5 \pm 17,4$ % соответственно ($p = 0,077$).

Динамика изменения объема МГМ после ступенчатой РХ представлена на рис. 3.

Выживаемость без интракраниального прогрессирования. Выживаемость без интракраниального прогрессирования через 6 мес после лечения составила $72,8 \pm 10,7$ %, через 12 мес – $39,9 \pm 13,2$ % (медиана 8,6 мес). Новые дистантные МГМ выявлены у 17 (54,8 %) из 31 пациента. Продолженный рост МГМ после ступенчатой РХ зарегистрирован у 4 (12,9 %) больных.

По поводу развития дистантных метастазов 3 (9,6 %) пациентам проводилась классическая РХ, 1 (3,2 %) пациенту проведено ОВГМ. Хирургическое лечение по поводу продолженного роста метастаза после ступенчатой РХ было проведено 1 (3,2 %) пациенту.

Результаты однофакторного анализа показали, что проведение противоопухолевой лекарственной терапии



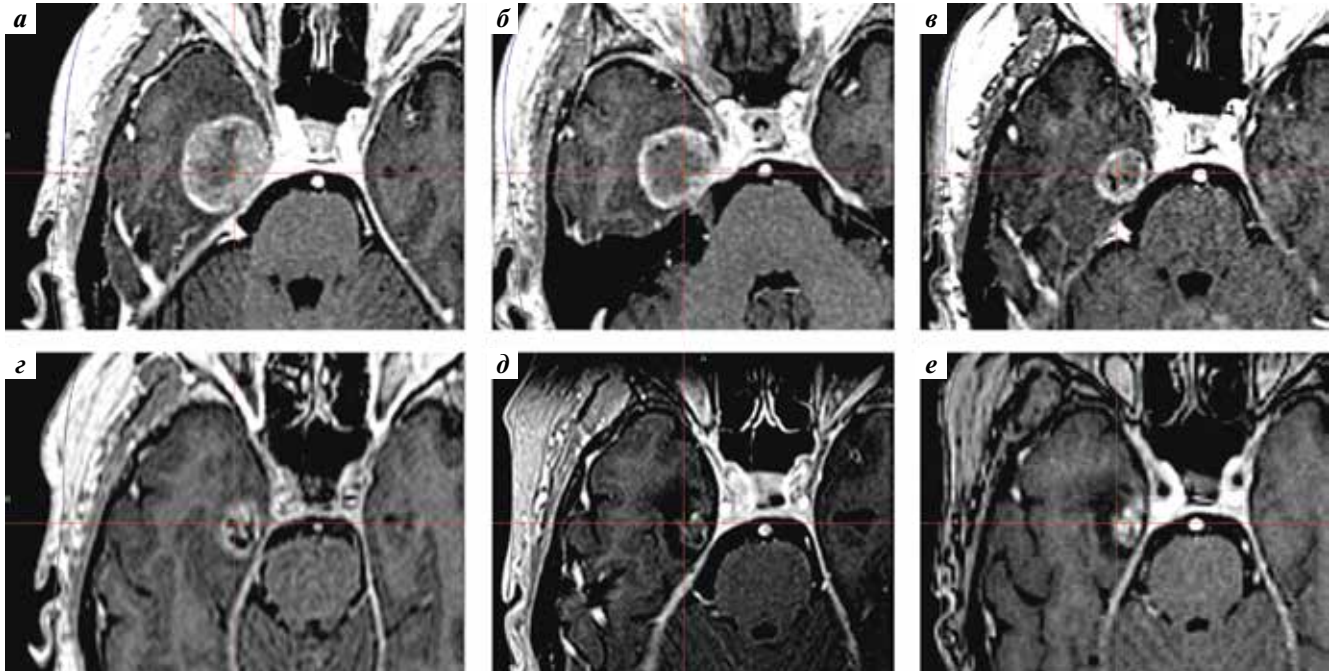


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Ж., 61 года (T1-взвешенные изображения с контрастным усилением). Метастаз рака молочной железы в правой височной доле: а, б – 1-й и 2-й сеансы радиохирургии; в, з – через 6 и 10 мес после радиохирургического лечения; д, е – через 3 и 4 года. Объем опухоли уменьшился в 8,5 раза (с 15,3 до 1,8 см³)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of patient Ж., 61 years old (T1-weighted with contrast enhancement). Breast cancer metastasis in the right temporal lobe: а, б – 1st and 2nd radiosurgery stages; в, з – 6, 10 months after radiosurgery; д, е – 3 and 4 years after radiosurgery. Reduction of the tumor volume by 8.5 times (from 15.3 to 1.8 cm³).

является статически значимым прогностическим фактором лучшей ВВП ($p = 0,002$). ВВП пациентов, продолжавших противоопухолевую лекарственную терапию, в сроки 6 и 12 мес составила 90,1 и 58,9 % соответственно. У пациентов без проведения лекарственной терапии аналогичный показатель в срок 6 мес составил $50,0 \pm 20,0$ %, а в срок 12 мес – 0 % (рис. 4).

Возраст пациентов, функциональный статус по шкале Карновского, объем и число МГМ, тип первичной опухоли, по данным однофакторного анализа, не имели статистически значимого влияния на ВВП ($p \geq 0,05$).

По данным многофакторного анализа, возраст пациентов моложе 50 лет ($p = 0,046$), наличие метастазов НМРЛ и РМЖ ($p = 0,063$), проведение противоопухолевой лекарственной терапии ($p = 0,01$) ассоциировались с лучшими показателями ВВП.

Постлучевые осложнения. На момент проведения 1-го сеанса стажированной РХ перифокальный отек визуализировался у 100 % очагов, а проявления масс-эффекта – у 61 % очагов. На 2-м сеансе стажированной РХ перифокальный отек и проявления масс-эффекта визуализировались соответственно у 91 и 28 % очагов, с меньшей степенью выраженности. Признаки кровоизлияния в МГМ наблюдались с одинаковой частотой как на момент 1-го, так и на момент 2-го сеанса облучения – в 41,3 и 44,4 % случаев соответственно.

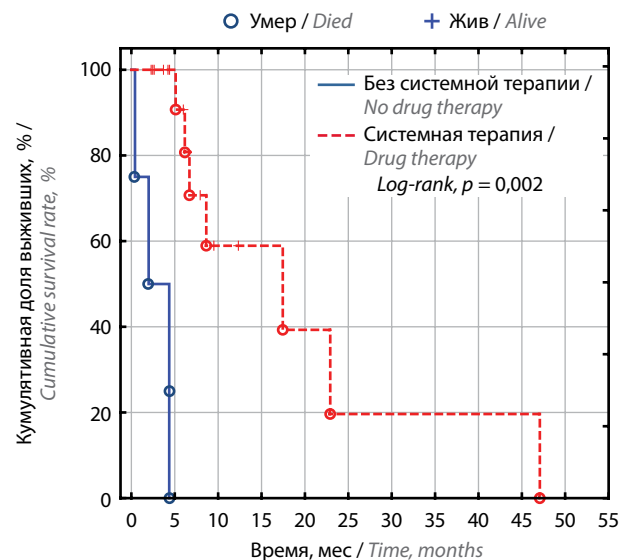


Рис. 4. Однофакторный анализ выживаемости без прогрессирования пациентов с метастазами в головном мозге после стажированной радиохирургии в зависимости от проведения системного лечения

Fig. 4. Univariate analysis of progression-free survival to in patients with brain metastases after staged radiosurgery, depending on the drug treatment

Перифокальный отек через 3 мес после 1-го сеанса РХ сохранился у 71,5 % облученных очагов, масс-эффект – у 10 % очагов, новое кровоизлияние выявлено в 1 очаге у пациента с МГМ меланомы, в связи с чем было проведено хирургическое лечение.

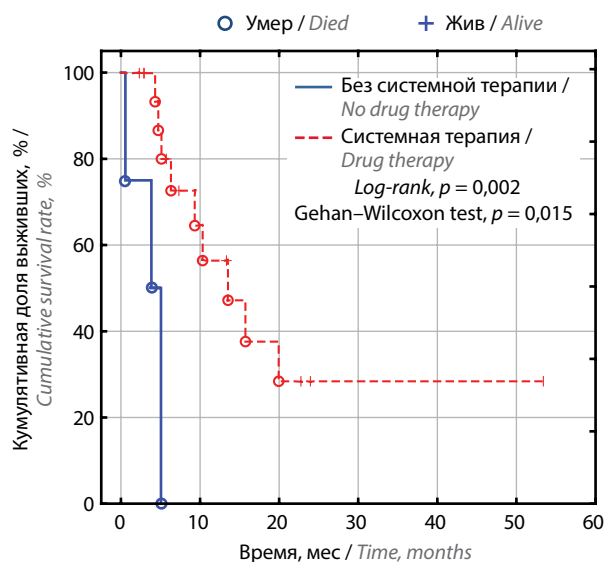


Рис. 5. Однофакторный анализ общей выживаемости пациентов с метастазами в головном мозге после стажированной радиохирургии в зависимости от проведения системного лечения

Fig. 5. Univariate analysis of overall survival in patients with brain metastases after staged radiosurgery, depending on the drug treatment

Медиана времени возникновения лучевых осложнений I–II степени по критериям СТСАЕ версии 4.03 составила 3,0 мес (диапазон 1,5–12,0 мес), осложнения наблюдались у 11 (45,8 %) из 24 пациентов с МГМ. Лучевые осложнения II степени были представлены симптоматическими перифокальными отеками и наблюдались у 8 (33,3 %) пациентов.

Лучевые осложнения III степени (радионекроз, подтвержденный данными позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии) были выявлены у 2 (8,3 %) пациентов в сроки от 6 до 12 мес после 1-го сеанса стажированной РХ.

Всем пациентам с наличием постлучевых осложнений II и III степени проводилась противоотечная терапия, длительность которой определялась динамикой клинической и рентгенологической картины.

Общая выживаемость. Четыре пациента умерли в интервале между сеансами РХ в связи с прогрессированием основного заболевания. Двум пациентам не проводился 2-й сеанс РХ в связи с ухудшением общего соматического статуса. У 1 пациента отмечалось выраженное увеличение объема облученного очага с нарастанием перифокального отека и масс-эффекта, по поводу чего было проведено хирургическое лечение.

По состоянию на май 2020 г. из 31 пациента с МГМ, которым была назначена стажированная РХ, 5 (16,1 %) пациентов продолжали наблюдаться, 19 (61,2 %) пациентов умерло и 7 (22,5 %) пациентов выбыли из-под наблюдения. Медиана времени наблюдения составила 4,7 мес.

Медиана ОВ больных с МГМ после стажированной РХ составила 6,9 мес. ОВ в сроки 6 и 12 мес составила 55,6 и 40,8 % соответственно.

Результаты однофакторного анализа показали статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение после проведения стажированной РХ ($p = 0,015$). ОВ в сроки 6 и 12 мес у пациентов, получавших противоопухолевое лекарственное лечение, составила 80,0 и 56,8 % соответственно. Пациенты, не проходившие противоопухолевое лекарственное лечение, умерли в срок до 6 мес (рис. 5).

Возраст пациентов ($p = 0,71$), функциональный статус ($p = 0,4$), объем и число МГМ ($p = 0,4$ и $p = 0,6$ соответственно) не были ассоциированы с увеличением ОВ. По данным многофакторного анализа установлено, что проведение противоопухолевое лекарственного лечения является единственным фактором благоприятного прогноза ОВ (отношение рисков (ОР) 0,16; $p = 0,016$).

Таким образом, по данным статистического анализа, проведение лекарственного лечения после ступенчатой РХ является благоприятным фактором прогноза как ОВ, так и ВБП у пациентов с МГМ ($p < 0,05$).

Объем МГМ ≥ 10 см³ (ОР 1,9; $p = 0,4$), тип первичной опухоли (ОР 1,8; $p = 0,29$) не оказывают статистически значимого влияния на ОВ, но ассоциируются с низкими показателями локального контроля в сроки 6 и 12 мес – $84,7 \pm 10,3$ % и $70,5 \pm 15,4$ % и $84,0 \pm 10,8$ % и $67,5 \pm 17,4$ %, соответственно ($p = 0,063$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейрохирургическое лечение остается важным компонентом мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с крупными МГМ. Показания к его проведению могут быть ограничены состоянием пациента и высоким риском развития послеоперационного неврологического дефицита. Проведение ОВГМ длительное время оставалось стандартом лечения этой группы пациентов [6, 17].

Результаты применения РХ в отношении МГМ с максимальным диаметром 2,5 см неудовлетворительны из-за низкой частоты локального контроля опухоли и высоких рисков постлучевых осложнений [18, 19].

При проведении РХ очагов диаметром 3 см и более локальный контроль хуже вследствие необходимости снижения краевой дозы ионизирующего излучения (менее 18,0 Гр в соответствии с исследованием RTOG 90–05) для снижения риска развития постлучевых осложнений [12, 14].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что при применении доз в соответствии с рекомендациями RTOG 90–05 показатели локального контроля для МГМ диаметром 3 см и более составляли 32–62 % [14, 17, 20].

Увеличение краевой дозы с 15,0 до 18,0 Гр для очагов МГМ диаметром 2,5–3,0 см не ведет к ожидаемому повышению частоты локального контроля, которая

на сроке 12 мес составила 49 и 45 % соответственно [21].

Проведение РХ при МГМ диаметром от 2,1 до 3,0 см с краевой дозой 24,0 Гр ассоциировалось с увеличением числа пациентов с постлучевыми осложнениями III–V степени до 58 % [14].

За последнее время с целью улучшения результатов локального контроля МГМ диаметром $\geq 2,5$ см и снижения рисков лучевых осложнений было представлено несколько новых стратегий лучевого лечения. В литературе опубликовано большое число исследований эффективности СРТ крупных МГМ в режиме гипофракционирования [22–28].

В ряде исследований отмечены более низкие показатели постлучевых осложнений после проведения СРТ в режиме гипофракционирования. Так, в исследовании G. Minniti и соавт. риск развития радионекроза после СРТ составил 9 %, тогда как при классической РХ аналогичный показатель составляет 18 % ($p = 0,01$) (табл. 1) [29].

Несмотря на относительно более высокую безопасность СРТ по сравнению с классической РХ, оптимальный режим фракционирования и доза для достижения высокого локального контроля при лечении пациентов с крупными МГМ не определены.

Y. Higuchi и соавт. предложили методику стажированной РХ, которая имеет определенные перспективы у отдельной категории пациентов с крупными МГМ и может быть альтернативой как хирургическому лечению, так и радиотерапии в режиме гипофракционирования [12].

В исследовании Y. Higuchi и соавт. 43 пациентам с крупными МГМ без предшествующего хирургического и лучевого лечения проводилась РХ с краевой дозой 10,0 Гр с интервалом между лечебными сеансами 2 нед до СОД 30,0 Гр за 3 сеанса (при $\alpha/\beta = 10$, что эквивалентно 20 Гр за 1 фракцию). Диапазон объема облучаемой мишени составлял 10–35 см³. В среднем объем очагов на момент проведения 2-го и 3-го сеансов РХ уменьшился на 18,8 и 39,8 % соответственно. Локальный контроль роста метастатических очагов в сроки 6 и 12 мес был достигнут у 89,8 и 75,9 % пациентов соответственно. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 мес составила 80,7 % [12].

В 2012 г. S. Yomo и соавт. была предложена методика двухступенчатой (two-stage) РХ для облучения крупных МГМ. В проспективном исследовании стажированная РХ за 2 сеанса проведена на аппарате Leksell Gamma Knife 4C в отношении 28 крупных МГМ у 27 пациентов. Интервал между лечебными сеансами составил 3–4 нед. Краевая СОД была определена с использованием формулы линейно-квадратичной модели из расчета $\alpha/\beta = 10$ для МГМ и составляла в среднем 20,0–30,0 Гр, что эквивалентно 16,0–23,0 Гр, подведенным за 1 сеанс. Среднее значение объема очагов на 1-м сеансе РХ составило 17,8 см³ (10,0–53,5 см³),

а средние значения краевой дозы – 13,3 Гр (10,0–16,0 Гр). На момент проведения 2-го сеанса РХ средние значения объема облученных очагов и краевой дозы радиации составили 9,7 см³ и 13,3 Гр соответственно [10].

Среднее значение уменьшения объема очагов на момент 2-го сеанса РХ составило 46 % при медиане времени наблюдения 8,9 мес (1–21 мес).

Локальный контроль очагов в сроки 6 и 12 мес составил 85 и 61 %, а ОВ 63 и 45 % соответственно. Авторы отметили улучшение функционального статуса (с 61 до 80 баллов по шкале Карновского к моменту проведения 2-го сеанса РХ), а также снижение риска смерти от неврологических осложнений в течение периода наблюдения. Поздние лучевые осложнения III степени наблюдались только у 1 пациента.

Анализ результатов применения стажированной РХ у пациентов с крупными МГМ представлен в ограниченном числе работ (см. таблицу) [1, 11, 12, 24, 30].

Первое многоцентровое ретроспективное исследование с включением 335 пациентов с крупными МГМ средним максимальным объемом 17,9 см³ было проведено T. Serizawa и соавт. в 2019 г. В данном исследовании значимых преимуществ по показателям локального контроля и ОВ между группами пациентов, которым выполнялась двух- и трехступенчатая РХ (221 и 114 пациентов соответственно), выявлено не было. Медиана выживаемости после трехступенчатой РХ составила 15,9 мес, двухступенчатой – 11,7 мес ($p = 0,65$). Между группами не было получено различий в частоте снижения риска неврологической смерти и лучевых осложнений. Однако авторы отметили статистически значимое и более выраженное уменьшение среднего объема мишени ко 2-му сеансу в группе пациентов с интервалом между сеансами 21–42 дня по сравнению с группой с интервалом между сеансами 12–20 дней [31].

Применение стажированной РХ целесообразно у больных с высоким функциональным статусом (индекс Карновского 70 % и выше), нерезектабельными, крупными МГМ (3,0–4,0 см в диаметре), без множественного (10 очагов и больше) и лептоменингеального поражения головного мозга.

Стажированная РХ позволяет достигнуть сопоставимой с традиционным подходом (хирургическое удаление с последующим ОВГМ) частоты локального контроля при облучении крупных метастатических очагов, улучшить неврологический статус пациента и сопровождается низкими показателями постлучевых осложнений. Трехступенчатая РХ не имеет значимых преимуществ перед двухступенчатой.

В настоящем исследовании проведение стажированной РХ у пациентов с неоперабельными, множественными МГМ, средним функциональным статусом по шкале Карновского 70 % и средним объемом очага 9,6 см³ позволило улучшить функциональный статус пациента ко 2-му сеансу облучения до 80 % по Карновскому, уменьшить объем метастаза на 84,6 %

Сравнительная характеристика методов стереотаксического облучения крупных метастазов в головной мозг
Comparative characteristics of methods of stereotactic irradiation of large brain metastases

Автор и год публикации Author and year of publication	Число пациентов Number of patients	Объем метастазов в головном мозге, см ³ Volume of brain metastases, cm ³		Средняя доза облучения, Гр / доза за фракцию, Гр Mean radiation dose per fraction, Gy	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %		Локальный контроль, % Local control, %		Частота лучевых токсических явлений, % Frequency of radiation toxic events, %	
		Средний Mean	Максимальный Maximum			6 мес 6 months	12 мес 12 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	Общая General	III степени III degree*
Классическая радиохирургия Traditional radiosurgery											
M. Vogelbaum и соавт., 2006 [21] M. Vogelbaum et al., 2006 [21]	85	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. / 18,0 n. d. / 18,0	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. n. d.	87,0	49,0	н. д. n. d.	н. д. n. d.
H.-C. Yang и соавт., 2011 [32] H.-C. Yang et al., 2011 [32]	70	13,7	31,7	16,0 / 12,0–19,0	8,2	41,1	н. д. n. d.	67,0	н. д. n. d.	48,0	н. д. n. d.
J. Han и соавт., 2012 [33] J. Han et al., 2012 [33]	80	22,4	49,6	13,8 / 10,0–16,0	7,9	63,8	39,2	92,0	85,0	38,0	18,8
R. Wiggengaard и соавт., 2012 [20] R. Wiggengaard et al., 2012 [20]	41	н. д. n. d.	н. д. n. d.	15,0 / 15,0	5,3	41,0	23,0	89,0	54,0	15,0	3,4
G. Minniti и соавт., 2016 [29] G. Minniti et al., 2016 [29]	151	8,8	24,1	н. д. / 15,0–18,0 n. d. / 15,0–18,0	13,4	н. д. n. d.	53,0	94,0	77,0	20,5	8,6
Гипофракционированная лучевая терапия Hypofractionated radiation therapy											
E. Fokas и соавт., 2012 [23] E. Fokas et al., 2012 [23]	61	2,04	27,5	н. д. / 5,0 (СОД 35,0 за 7 фракций) n. d. / 5,0 (TFD 35.0 for 7 fractions)	7,0	36,0	19,0	н. д. n. d.	75,0	6,0	2,0
L. Feuvret и соавт., 2014 [22] L. Feuvret et al., 2014 [22]	12	29,4	52,5	23,4 / 12,0–25,7 (СОД 23,1 за 3 фракции) 23,4 / 12,0–25,7 (TFD 23.1 for 3 fractions)	16,6	84,0	58,0	100,0	100,0	25,0	н. д. n. d.
H. Inoue и соавт., 2014 [25] H. Inoue et al., 2014 [25]	88	16,2	н. д. n. d.	н. д. / (СОД 27,0–30,0 за 3 фракции и 31,0–35,0 за 5 фракций) n. d. / (TFD 27.0–30.0 for 3 fractions and 31.0–35.0 for 5 fractions)	9,0	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. n. d.	11,4	8,0

Продолжение таблицы
The continuation of the table

Автор и год публикации Author and year of publication	Число пациентов Number of patients	Объем метастазов в головном мозге, см ³ Volume of brain metastases, cm ³		Средняя доза облучения, Гр / доза за фракцию, Гр Mean radiation dose per fraction, Gy	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %		Локальный контроль, % Local control, %		Частота лучевых токсических явлений, % Frequency of radiation toxic events, %	
		Средний Mean	Максимальный Maximum			6 мес 6 months	12 мес 12 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	Общая General	III степени III degree*
W. Jeong и соавт., 2015 [26] W. Jeong и соавт., 2015 [26]	37	17,6	49,6	35,0 / 5,0–10,0 (СОД 30,0–40,0 за 3–5 фракций) 35,0 / 5,0–10,0 (TFD 30,0–40,0 for 3–5 fractions)	16,0	81,1	65,5	Н. д. n. d.	87,0	15,8	2,6
G. Minniti и соавт., 2016 [29] G. Minniti и соавт., 2016 [29]	138	12,5	47,9	Н. д. / 9,0 (СОД 27,0 за 3 фракции) n. d. / 9,0 (TFD 27,0 for 3 fractions)	13,4	Н. д. n. d.	56,0	97,0	90,0	8,0	2,9
Стажированная радиохирургия Radiosurgery by stage											
Y. Higuchi и соавт., 2009 [12] Y. Higuchi et al., 2009 [12]	43**	17,6	35,5	10,0 / 10,0 (СОД 30,0) 10,0 / 10,0 (TFD 30,0)	8,8	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.	89,8	75,9	11,6	2,3
S. Yomo и соавт., 2012 [10] S. Yomo et al., 2012 [10]	27***	17,8	53,3	13,3 / 10,0–16,0 (СОД 20,0–30,0) 13,3 / 10,0–16,0 (TFD 20,0–30,0)	11,9	63,0	45,0	85,0	61,0	11,1	7,4
S. Yomo & M. Hayashi, 2014 [11] S. Yomo & M. Hayashi, 2014 [11]	58***	16,4	56,1	14,0 / 10,0–16,0 (СОД 20,0–30,0) 14,0 / 10,0–16,0 (TFD 20,0–30,0)	11,8	Н. д. n. d.	47,0	85,0	64,0	Н. д. n. d.	8,6
J. Frischet и соавт., 2016 [30] J. Frischet et al., 2016 [30]	63*** (РМЖ – 9; РЛ – 25; меланома – 8; КРР – 17) (BC – 9; LC – 25; melanoma – 8; CRC – 17)	7,0	24,7	12,0 / 5,0–16,0 (СОД 10,0–30,0) 12,0 / 5,0–16,0 (TFD 10,0–30,0)	6,1 (РМЖ – 10,9; РЛ – 4,5; меланома – 5,8; КРР – 8,8) (BC – 10,9; LC – 4,5; melanoma – 5,8; CRC – 8,8)	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.	25,0	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.

Окончание таблицы
End of the table

Автор и год публикации Author and year of publication	Число пациентов Number of patients	Объем метастазов в головном мозге, см ³ Volume of brain metastases, cm ³		Средняя доза облучения, Гр / доза за фракцию, Гр Mean radiation dose per fraction, Gy	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %		Локальный контроль, % Local control, %		Частота лучевых токсических явлений, % Frequency of radiation toxic events, %	
		Средний Mean	Максимальный Maximum			6 мес 6 months	12 мес 12 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	Общая General	III степени III degree*
A. Dohm и соавт., 2017 [24] A. Dohm et al., 2017 [24]	33***	11,6	60,9	14,0 / 10,0–21,0 (СОД 20,0–32,0) 14,0 / 10,0–21,0 (TFD 20,0–32,0)	7,7	65,0	45,0	96,8	42,5	6,1	
L. Angelov и соавт., 2018 [1] L. Angelov et al., 2018 [1]	54***	10,5	31,2	15,0 / 12,0–18,0 (СОД 24,0–33,0) 15,0 / 12,0–18,0 (TFD 24,0–33,0)	10,8	65,0	49,0	88,0	12,9	5,5	
И.К. Осинов и соавт. (представленное исследование) I.K. Osinov et al. (this study)	31	9,4	22,5	12,5 / 14,3 (СОД 24,0–33,0) 12,5 / 14,3 (TFD 24,0–33,0)	6,9	55,6	40,8	92,5	45,8	8,3	

*СТСАЕ v.4.03; **3 сеанса радиохимирургии; ***2 сеанса радиохимирургии

*STSAE v.4.03, **3 sessions of radiosurgery, ***2 sessions of radiosurgery

Примечание. СОД – суммарная очаговая доза; н.д. – нет данных; РМЖ – рак молочной железы; РЛ – рак легкого; КРР – колоректальный рак.

Note. TFD – total focal dose; n. d. – no data; BC – breast cancer; LC – lung cancer; CRC – colorectal cancer.

к 3-му мес наблюдения и достигнуть показателей локального контроля на сроках 6 и 12 мес, которые сопоставимы с мировыми (92,5 и 83,8 % соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стажированная РХ с интервалом в 2–4 нед между двумя сеансами обеспечивает удовлетворительные показатели локального контроля с приемлемым уровнем постлучевых осложнений.

Данный метод лечения может рассматриваться у пациентов с наличием крупных МГМ, не подлежащих

хирургическому лечению, и имеет перспективы в отношении достижения локального контроля очагов и увеличения продолжительности жизни пациентов, особенно на фоне продолжения лекарственного лечения.

Преимущества и недостатки стажированной РХ по сравнению с другими подходами (СРТ, ОВГМ, хирургическое удаление и их комбинация), ее место в комплексном лечении крупных МГМ должны быть уточнены в дальнейшем при проведении сравнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Angelov L., Mohammadi A., Bennett E. et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg* 2018;129(2):366–82. DOI: 10.3171/2017.3.JNS162532.
- Patchell R., Tibbs P., Walsh J. et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500. DOI: 10.1056/NEJM19900223220802.
- Suh J. Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastases. *N Engl J Med* 2010;362(12):1119–27. DOI: 10.1056/NEJMct0806951.
- Arvold N., Lee E., Mehta M. et al. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol* 2016;18(8):1043–65. DOI: 10.1093/neuonc/nov127.
- Pessina F., Navarra P., Cozzi L. et al. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. *World Neurosurg* 2016;94:6–12. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.06.098.
- Andrews D., Scott C., Sperduto P. 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.
- Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):48–59. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
- Sneed P., Suh J., Goetsch S. et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):519–26. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02770-0.
- Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг. *Вопросы онкологии* 2017;63(4):523–35. [Banov S.M., Golanov A.V., Ilyalov S.R. et al. Modern strategies for treatment of patients with brain metastases. *Voprosy Oncologii = Questions of Oncology* 2017;63(4):523–35. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-4-523-535.
- Yomo S., Hayashi M., Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2012;109(1):159–65. DOI: 10.1007/s11060-012-0882-8.
- Yomo S., Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol* 2014;9(1):291. DOI: 10.1186/1748-717X-9-132.
- Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O. et al. Three-Stage Stereotactic Radiotherapy Without Whole Brain Irradiation for Large Metastatic Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1543–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
- Sneed P., Mendez J., Vemer-van den Hoek J.G.M. 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: 10.3171/2014.10.JNS141610.
- Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291–8. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
- Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Basch E., Reeve B., Mitchell S. et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju244. DOI: 10.1093/jnci/dju244.
- Chao S., Barnett G., Vogelbaum M. et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008;113(8):2198–204. DOI: 10.1002/cncr.23821.
- Han J., Kim D., Chung H.-T. et al. Radiosurgery for Large Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):113–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1965.
- Lee C.-C., Yen C.-P., Xu Z. et al. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 2014;120(1):52–9. DOI: 10.3171/2013.9.JNS131163.
- Wiggenraad R., Verbeek-de Kanter A., Mast M. et al. Local progression and pseudo progression after single fraction or fractionated stereotactic radiotherapy for large brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2012;188(8):696–701. DOI: 10.1007/s00066-012-0122-3.
- Vogelbaum M., Angelov L., Lee S.-Y. et al. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg* 2006;104(6):907–12. DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.907.
- Feuvret L., Vinchon S., Martin V. et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer/Radiothérapie* 2014;18(2):97–106. DOI: 10.1016/j.canrad.2013.12.003.
- Fokas E., Henzel M., Surber G. et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2012;109(1):91–8. DOI: 10.1007/s11060-012-0868-6.
- Dohm A., McTyre E., Okoukoni C. et al. Staged Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: Local Control and Clinical Outcomes of a One-Two Punch Technique. *Neurosurgery* 2018;83(1):114–21. DOI: 10.1093/neuros/nyx355.

25. Inoue H., Sato H., Suzuki Y. et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study. *Radiat Oncol* 2014;9(1):1037. DOI: 10.1186/s13014-014-0231-5.
26. Jeong W., Park J., Lee E. et al. Efficacy and Safety of Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58(3):217. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.3.217.
27. Jiang X.-S., Xiao J.-P., Zhang Y. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiat Oncol* 2012;7(1):36. DOI: 10.1186/1748-717X-7-36.
28. Minniti G., D'Angelillo R., Scaringi C. et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117(2):295–301. DOI: 10.1007/s11060-014-1388-3.
29. 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: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013.
30. Frischer J., Fraller A., Mallouhi A. et al. Evaluation of Dose-Staged Gamma Knife Radiosurgical Treatment Method for High-Risk Brain Metastases. *World Neurosurg* 2016;94:352–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.07.038.
31. Serizawa T., Higuchi Y., Yamamoto M. et al. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J Neurosurg* 2019;131(1):227–37. DOI: 10.3171/2018.4.JNS172596.
32. Yang H.-C., Kano H., Lunsford L. et al. What Factors Predict the Response of Larger Brain Metastases to Radiosurgery? *Neurosurgery* 2011;68(3):682–90. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318207a58b.
33. Han J., Kim D., Kim C.-Y. et al. Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. In: *Current and Future Management of Brain Metastasis*. Ed. by D. Kim, L. Lunsford. Basel: Karger, 2012. P. 248–260.

Вклад авторов

И.К. Осин: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
 А.В. Голанов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
 С.М. Банов: анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
 А.Е. Артеменкова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 В.В. Костюченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический);
 А.В. Далечина: получение данных для анализа.

Authors' contributions

I.K. Osinov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical analysis), article writing;
 A.V. Golanov: developing the research design, article writing;
 S.M. Banov: analysis of the obtained data (including statistical analysis), article writing;
 A.E. Artemenkova: obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme;
 V.V. Kostuchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical analysis);
 A.V. Dalechina: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
 С.М. Банов / S.M. Banov: <https://orcid.org/0000-0002-7167-7989>
 А.В. Далечина / A.V. Dalechina: <https://orcid.org/0000-0003-0782-0821>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declared about the absence of conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The work was conducted without any sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. Patients gave written informed consent to participate in the study.