

# ВЫСОКОДОЗНОЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ КРУПНОГО МЕТАСТАЗА И ЕГО РЕЦИДИВА, НАХОДЯЩИХСЯ В СТВОЛЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.И. Романова<sup>1</sup>, И.С. Зубаткина<sup>1,2</sup>, П.И. Иванов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина» (ООО «ЛДЦ МИБС»); Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» Минобрнауки России; Россия, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29;

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

**Контакты:** Наталья Игоревна Романова [romanova@ldc.ru](mailto:romanova@ldc.ru)

**Введение.** На 2020 г. заболеваемость раком молочной железы в России составила 11,8 % среди всех онкологических патологий и 21,7 % опухолей, выявляемых у женщин. При этом частота метастазирования в головной мозг оценивается в 13–32 %. Имеются данные, что HER2-положительный и трижды негативный подтипы рака молочной железы более склонны к метастазированию в головной мозг по сравнению с другими.

**Цель исследования** – представление случая проведения высокодозного стереотаксического облучения крупного метастаза HER2-положительного рака молочной железы в стволе головного мозга и повторного облучения рецидива этого метастаза с локальным контролем через 5 лет и отсутствием у пациентки неврологических нарушений.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов стереотаксической лучевой терапии крупного метастаза в стволе головного мозга и повторной стереотаксической лучевой терапии на рецидив ранее облученного очага с локальным контролем через 5 лет.

**Результаты.** На момент осмотра через 5 лет после начала лечения состояние пациентки оценивается в 100 баллов по шкале Карновского, по данным контрольных инструментальных исследований признаков продолженного роста, лучевого некроза не выявлено.

**Заключение.** Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует необходимость детального определения границ опухоли на основании данных магнитно-резонансной томографии с высоким разрешением, высокоточного конформного подведения дозы облучения в режиме гипофракционирования и верификации рецидива по данным позитронно-эмиссионной томографии. Возможное синергичное влияние таргетной терапии требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** метастазы в ствол головного мозга, облучение рецидива, рак молочной железы HER2-положительный, гипофракционирование, радиохirurgия, КиберНож

**Для цитирования:** Романова Н.И., Зубаткина И.С., Иванов П.И. Высокодозное стереотаксическое облучение в лечении крупного метастаза и его рецидива, находящихся в стволе головного мозга. Нейрохирургия 2023;25(1):70–7. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-70-77

## High-dose stereotactic radiosurgery for large brainstem metastasis and its recurrence treatment

N.I. Romanova<sup>1</sup>, I.S. Zubatkina<sup>1,2</sup>, P.I. Ivanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Sergey Berezin Medical and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochny Settl., Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University; 29 Polytechnicheskaya St., Saint Petersburg 195251, Russia;

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

**Contacts:** Natalya Igorevna Romanova [romanova@ldc.ru](mailto:romanova@ldc.ru)

**Background.** Breast cancer contributed to 11.8 % of all the oncological diseases detected in Russia in 2020 and to 21.7 % of tumors detected among women. The frequency of brain metastases is estimated at 13–32 %. It is known that HER2 positive and triple negative breast cancers metastasize to the brain more frequently.

**Aim.** To present the case of stereotactic high-dose irradiation for a large brainstem metastasis from HER2 positive breast cancer and re-irradiation of the recurrence.

**Materials and methods.** Analysis of the results of stereotactic irradiation for a large brainstem metastasis from HER2 positive breast cancer and re-irradiation of the recurrence with a local control over five years was performed.

**Results.** The local control after five years did not show any signs of tumor progression or post-radiation necrosis. The patient's Karnofsky Performance Status was estimated at 100 points.

**Conclusions.** The case shows the necessity of highly conformal stereotactic dose delivery to the tumor, precise determination of tumor boundaries on high resolution thin slice magnetic resonance imaging, verification of recurrence using metabolic studies and hypofractionated dose delivery. It remains open whether and to what extent target therapy may contribute to local control.

**Keywords:** brainstem metastases, re-irradiation of recurrence, HER2-positive breast cancer, hypofractionated radiotherapy, radiosurgery, Cyber Knife

**For citation:** Romanova N.I., Zubatkina I.S., Ivanov P.I. High-dose stereotactic radiosurgery for large brainstem metastasis and its recurrence treatment. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(1): 70–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-70-77

## ВВЕДЕНИЕ

На 2020 г. заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в России составила 11,8 % среди всех онкологических патологий и 21,7 % опухолей, выявляемых у женщин [1]. В мире за 2020 г. зарегистрировано более 2 млн случаев РМЖ — 11,7 % от числа всех онкологических заболеваний [2]. При этом частота метастазирования в головной мозг оценивается в 13–32 % [3]. По имеющимся данным, HER2-положительный и трижды негативный подтипы РМЖ более склонны к метастазированию в головной мозг по сравнению с другими [3, 4]. Комплексное лечение при РМЖ включает в себя хирургическое лечение, химио-, гормоно-, лучевую и таргетную терапию [5–7]. В рамках комплексного лечения при метастатическом поражении головного мозга возможно применение лучевой терапии в объеме тотального облучения головного мозга, стереотаксической лучевой терапии в режиме радиохирургии или гипофракционирования [7, 8].

В данной работе приводится клинический случай пациентки с HER2-положительным РМЖ и метастатическим поражением головного мозга, а также благоприятный результат стереотаксической лучевой терапии крупного метастатического очага в варолиевом мосту в режиме гипофракционирования и повторного облучения при рецидиве, оцененный через 5 лет после завершения лечения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

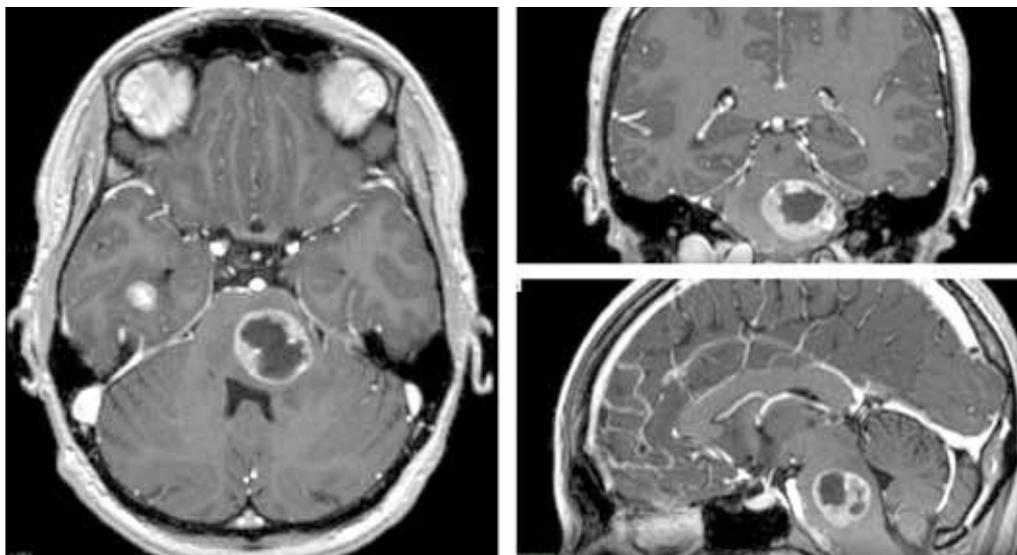
В 2016 г. 27-летней пациентке Н. определен диагноз инвазивного неспецифического рака левой молочной железы T3N1M0, IIIa стадия, с отрицательным рецепторным статусом, HER2/neu резко положительна, Ki-67 = 60 %, мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 не выявлено. Проведено комплексное лечение: неоадъювантная полихимиотерапия, радикальная мастэктомия по Маддену слева, после назначена комбинированная терапия капецитабином

и трастузумабом и проведен послеоперационный курс лучевой терапии на область регионарных лимфатических узлов и мягкие ткани передней грудной стенки. Продолжена терапия капецитабином и трастузумабом, на фоне которой в сентябре 2017 г. внезапно появились шаткость походки, онемение в правой половине тела. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением выявлены крупное кистозно-солидное образование в левых отделах варолиева моста, аналогичное небольшое образование в правой височной доле, расцененные как вторичные очаги (рис. 1). Экстракраниальные метастазы не выявлены.

В конце сентября 2017 г. пациентке Н. проведено лечение: сеанс радиохирургии на установке «КиберНож» на очаг объемом 1,2 см<sup>3</sup> в правой височной доле, предписанная доза — 20 Гр; 3 фракции стереотаксической высокодозной лучевой терапии в режиме гипофракционирования на очаг объемом 10,2 см<sup>3</sup> в варолиевом мосту, предписанная доза — 24 Гр (рис. 2–4).

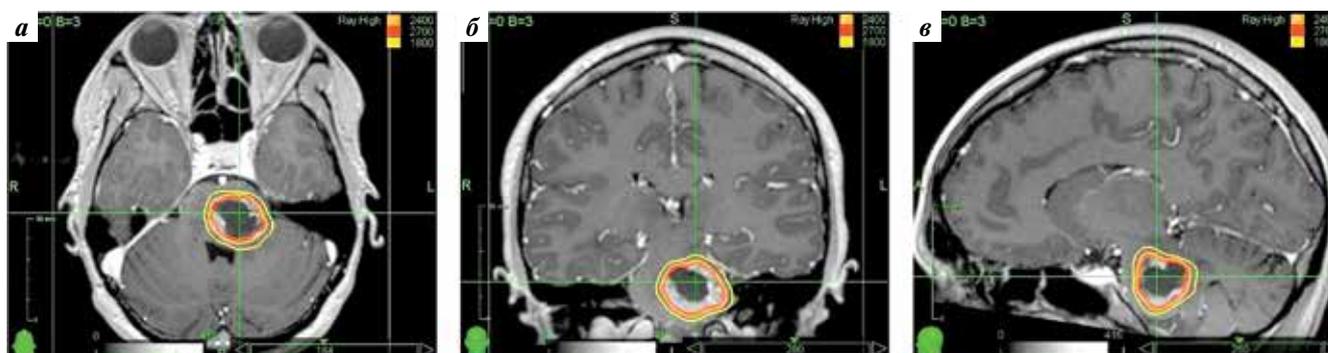
С ноября 2017 г. терапия изменена на трастузумаб и лапатиниб, на фоне которой в марте 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания — метастазирование в аксиллярные лимфатические узлы. При биопсии лимфатического узла подтвержден метастаз инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа с отрицательным рецепторным статусом, резко положительным HER2/neu и Ki-67, равным 90 %. С апреля 2018 г. терапия скорректирована, к трастузумабу добавлены карбоплатин и пертузумаб.

В мае 2018 г. пациентка стала отмечать онемение в коже правой половины головы, периодические приступы онемения пальцев правой кисти, головные боли в затылочной области. На основании МРТ головного мозга с контрастированием и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с <sup>11</sup>C-метионином выявлен рецидив образования варолиева моста (рис. 5).



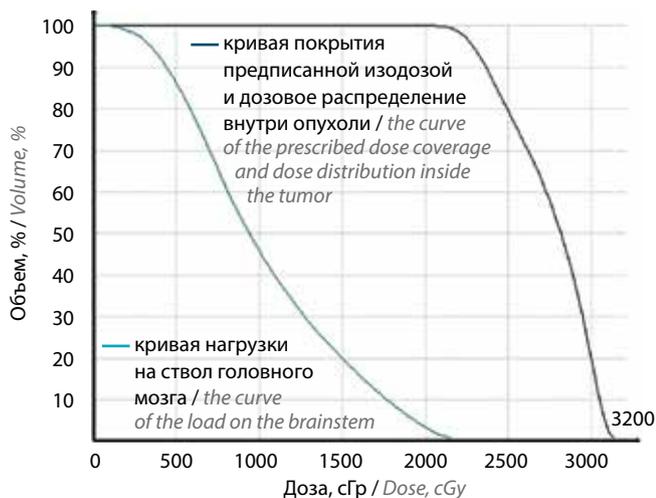
**Рис. 1.** На T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением пациентки Н. на момент топометрической подготовки 2 метастатические опухоли: в стволе головного мозга объемом 10,2 см<sup>3</sup> и в правой височной доле (слева) объемом 1,2 см<sup>3</sup>

**Fig. 1.** On T1-weighted magnetic resonance imaging with contrast enhancement of patient N. at the time of topometric preparation, 2 metastatic tumors: in the brainstem with a volume of 10.2 cm<sup>3</sup> and in the right temporal lobe (left) with a volume of 1.2 cm<sup>3</sup>



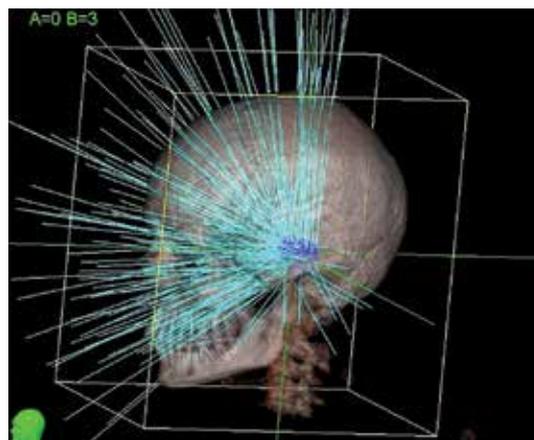
**Рис. 2.** Дозовое распределение при облучении метастаза в варолевом мосту на T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением в аксиальной (а), корональной (б) и сагиттальной (в) проекциях

**Fig. 2.** Dose distribution during irradiation of metastasis in the pons on T1-weighted magnetic resonance imaging with contrast enhancement in axial (a), coronal (b) and sagittal (c) projections



**Рис. 3.** Гистограмма «доза—объем»

**Fig. 3.** Histogram “dose—volume”



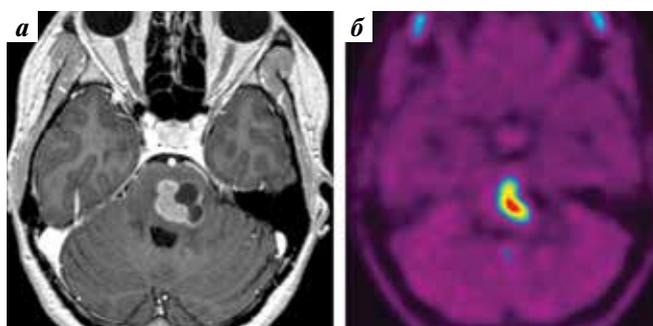
**Рис. 4.** Направления пучков ионизирующего излучения «КиберНожа» при облучении метастаза в стволе головного мозга

**Fig. 4.** Directions of ionizing radiation beams of the Cyber Knife during irradiation of metastasis in the brainstem

В июне 2018 г. проведено повторное стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования на аппарате «КиберНож» рецидива очага в стволе головного мозга объемом 7,8 см<sup>3</sup>. Предписанная доза по краю опухоли составила 24 Гр с повышением дозы до 27 Гр на солидный компонент (рис. 6–8).

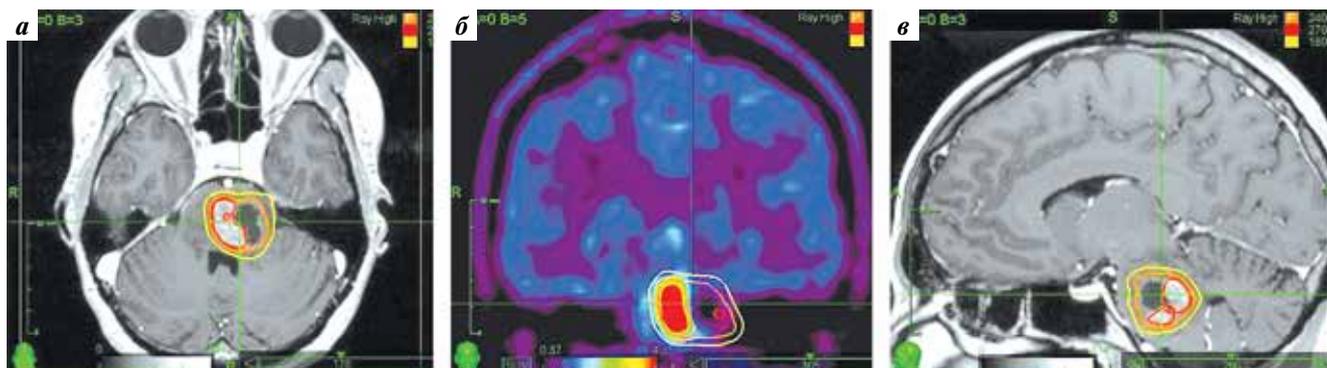
С июля 2018 г. пациентке назначена терапия препаратом трастузумаб эмтанзин. По данным контрольных МРТ, ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фторэтилтирозином в динамике признаков продолженного роста образования варолиева моста и правой височной доли не выявлено, данных о лучевом некрозе тканей в областях облучения нет (рис. 9, 10).

Через 5 лет после начала лечения на момент осмотра состояние пациентки оценивается в 100 баллов по шкале Карновского, экстракраниальных метастазов не выявлено. Пациентка продолжает принимать трастузумаб эмтанзин.



**Рис. 5.** Рецидив метастаза варолиева моста: а – данные T1-взвешенных магнитно-резонансных томограмм с контрастным усилением; б – данные позитронно-эмиссионной, совмещенной с компьютерной томографии с <sup>11</sup>C-метионином, выявляющие очаг повышенного накопления радиоактивного фармацевтического препарата в проекции варолиева моста с индексом накопления, равным 5,7

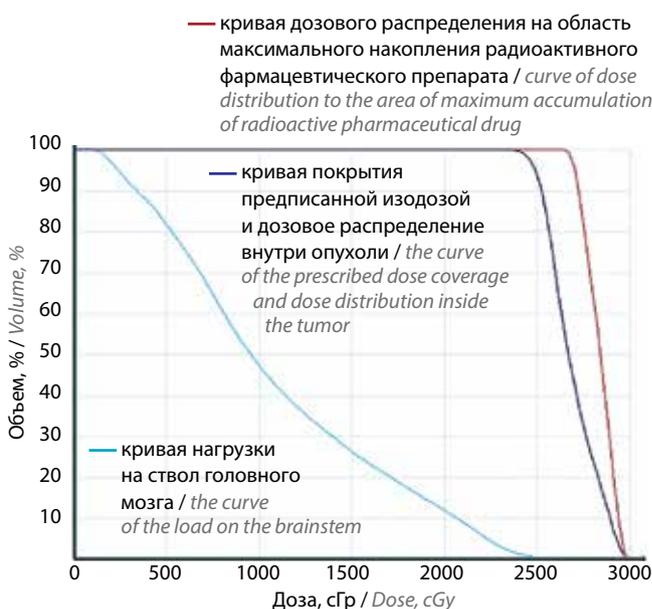
Fig. 5. Recurrence of brainstem metastasis: а – T1-weighted magnetic resonance imaging data with contrast enhancement; б – positron emission combined with computed tomography with <sup>11</sup>C-methionine, revealing the focus of increased accumulation of radioactive pharmaceutical drug in the projection of the brainstem with an accumulation index equal to 5.7



**Рис. 6.** Дозовое распределение при облучении рецидива метастаза в варолиевом мосту: а – аксиальная проекция на T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением; б – корональная проекция на позитронно-эмиссионных, совмещенных с компьютерными томограммах с <sup>11</sup>C-метионином; в – сагиттальная проекция на T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением

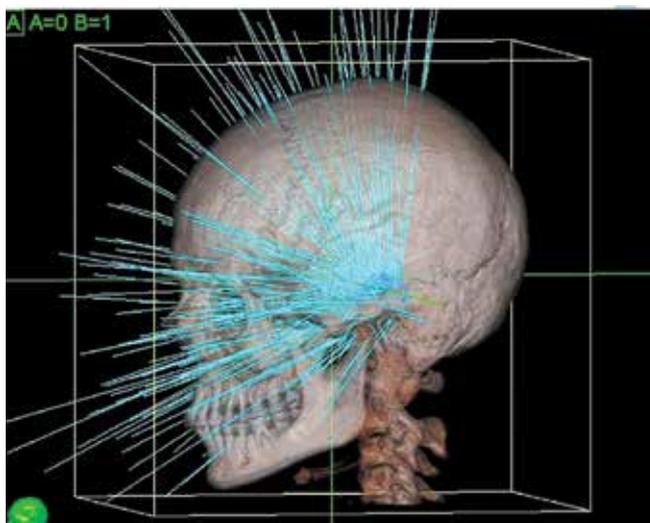
## ОБСУЖДЕНИЕ

Более длительная продолжительность жизни онкологических пациентов, связанная с внедрением медикаментозного лечения на основе прогресса в понимании молекулярно-генетических особенностей опухолей, а также доступность методов нейровизуализации приводят к более частому выявлению метастатического поражения головного мозга с необходимостью принятия клинических решений о возможных методах лечения. При РМЖ у 10–15 % пациентов диагностируются симптоматические метастазы в головной мозг и у 30 % они выявляются во время аутопсии [9]. В большинстве случаев метастазы локализируются в больших полушариях, а поражение ствола головного мозга



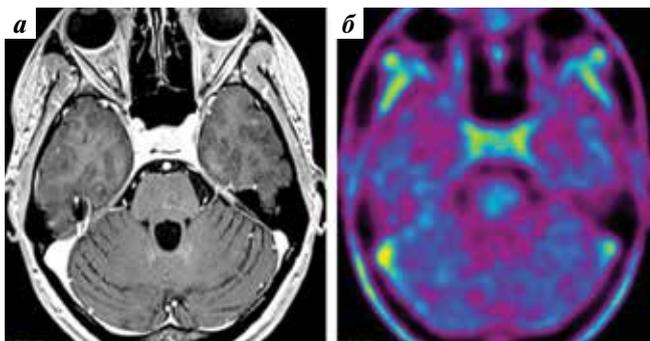
**Рис. 7.** Гистограмма «доза–объем» с учетом данных позитронно-эмиссионной, совмещенной с компьютерной томографии с <sup>11</sup>C-метионином

Fig. 7. Histogram “dose–volume” according to positron emission tomography combined with computer tomography with C-methionine



**Рис. 8.** Направления пучков ионизирующего излучения «КиберНожа» при облучении рецидива метастаза в стволе головного мозга

**Fig. 8.** Directions of ionizing radiation beams of the Cyber Knife during irradiation of recurrent metastasis in the brainstem

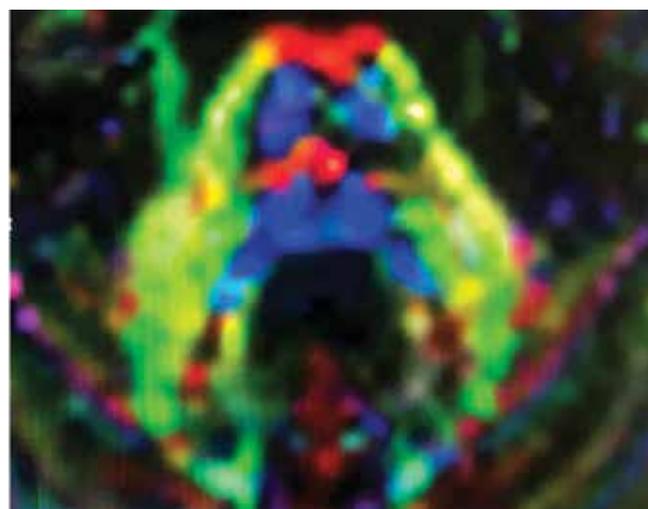


**Рис. 9.** Отсутствие патологического накопления контрастного вещества в левых отделах варолиевого моста на T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением через 5 лет после гипофракционирования на установке «КиберНож» (а) и отсутствие патологического накопления радиоактивного фармацевтического препарата в левых отделах варолиевого моста на позитронно-эмиссионных, совмещенных с компьютерными томограммах с  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозинном через 5 лет после стереотаксической лучевой терапии на установке «КиберНож» (б)

**Fig. 9.** Absence of pathological contrast enhancement in the left sections of the brainstem on T1-weighted magnetic resonance tomograms after contrast administration 5 years after hypofractionation on the Cyber Knife (a) and absence of pathological accumulation of a radioactive pharmaceutical drug on positron emission combined with computer tomograms with  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyltyrosine through 5 years after stereotactic radiation therapy at the Cyber Knife (b)

составляет 2–3 %, но при этом всегда является тяжелым осложнением онкологического заболевания [10].

Высокая плотность проводящих путей и ядер черепных нервов в относительно небольшом объеме ствола головного мозга служит причиной быстрого развития неврологических нарушений при сдавлении их метастатической опухолью. Глубинное расположение ствольных структур и высокая вероятность повреждения при использовании инвазивных методик

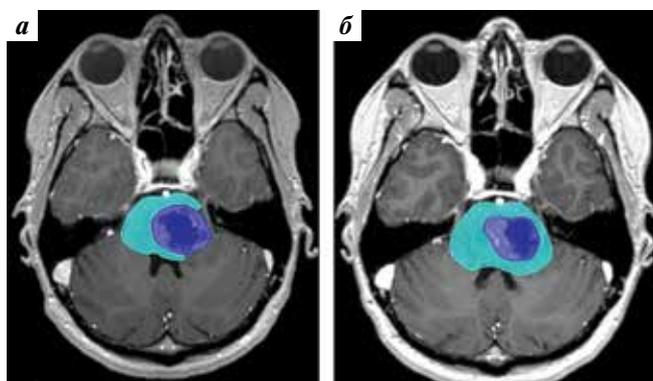


**Рис. 10.** Сохраненная целостность проводящих путей в проекции метастатического очага варолиевого моста на диффузионно-тензорной трактограмме через 5 лет после сеанса радиохирургии в режиме гипофракционирования

**Fig. 10.** Preserved integrity of the conducting pathways in the projection of the metastatic focus of the brainstem on the diffusion tensor tractogram 5 years after the radiosurgery session in hypofractionation mode

ограничивают выбор эффективного и безопасного лечебного подхода [11–13].

Вместе с тем радиохирургия давно показала свою высокую эффективность в лечении метастазов в головном мозге [14–21]. Применение точно сфокусированного излучения с высоким градиентом падения дозы за пределами очага позволяет проводить облучение метастазов, даже расположенных в критических структурах головного мозга. Так, проведенные ретроспективные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения радиохирургии для лечения метастазов в ствол головного мозга. При этом уровень локального контроля был сравним с результатами лечения метастазов в больших полушариях головного мозга. Так, по данным А. Patel и соавт. [10] и D.M. Trifiletti и соавт. [11], через год



**Рис. 11.** Соотношение диаметра метастаза и варолиева моста на T1-взвешенных магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением на момент первого сеанса радиохирургии (а) и при рецидиве метастаза при повторном облучении (б)

**Fig. 11.** The ratio of the diameter of metastasis and pons on T1-weighted magnetic resonance imaging with contrast enhancement at the time of the first radiosurgery session (a) and in case of recurrence of metastasis with repeated irradiation (b)

после радиохирургического лечения локальный контроль составлял 74–100 %. Средняя 12-месячная выживаемость после стереотаксической радиохирургии метастазов в ствол головного мозга составила 32,7 %, 2-летняя выживаемость – 16,7 %. Серьезных явлений радиационной токсичности не отмечалось. Авторы сообщают о низком уровне осложнений (0–9,5 %), которые в большей степени наблюдались у пациентов, ранее получивших общее облучение головного мозга. Однако особенность данных публикаций – это небольшой объем метастатических очагов, подвергнутых радиохирургическому лечению, который варьировал от 0,1 до 2,8 см<sup>3</sup>, т.е. был на порядок меньше, чем в представленном наблюдении (10,2 см<sup>3</sup>). Малые объемы мишеней облучения обуславливали низкую частоту осложнений, так как высококонформное и селективное подведение высокой дозы радиации, с резким спадом дозы за пределами мишени, позволяло не превышать толерантную лучевую нагрузку на ствол головного мозга. Однако с увеличением объема патологического очага лучевая нагрузка за пределами мишени также возрастает, увеличивая риск лучевого повреждения окружающих тканей и развития неврологических осложнений. В данном наблюдении диаметр метастатического очага составил 2/3 поперечника варолиева моста (рис. 11, а). Такое соотношение предполагает крайне низкую вероятность успешного исхода при применении любой известной методики лечения. Так, нам не удалось обнаружить в базе данных PubMed публикаций о лечении метастазов в ствол головного мозга, объем которых превышал 10 см<sup>3</sup>. Но в данном клиническом наблюдении конформное подведение дозы с рациональным направлением пучков и использование методики гипофракционирования позволили провести лечение без лучевого повреждения тканей ствола.

Другая особенность данной публикации – повторное облучение метастатического очага после возникшего рецидива через 7 мес. Рецидивирование интракраниальных метастазов после стереотаксического высокодозного облучения может достигать 27 % [22]. Рецидив метастаза в области ствола головного мозга обуславливает крайне неблагоприятный прогноз [23]. При возникновении рецидива встает вопрос о выборе лечебных опций, как и при лечении первичного метастатического очага. Однако применение радиохирургии имеет ограничения в связи с повышенной вероятностью развития постлучевых осложнений, что особенно критично, если речь идет о крупном очаге в стволе головного мозга (рис. 11, б) [23–25]. В то же время подведение высокой дозы радиации за несколько сеансов позволяет уменьшить риск лучевого некроза паренхимы мозга в случае больших объемов облучения по сравнению с однократным лучевым воздействием [25]. Помимо минимизации вероятности постлучевых реакций подводимая доза радиации должна быть достаточной для достижения контроля роста, что возможно реализовать прицельным увеличением дозы на метаболически активный солидный компонент метастаза.

Еще одна особенность данного наблюдения – наличие у пациентки HER2-положительного РМЖ. Известно, что примерно от 15 до 20 % пациентов с РМЖ имеют опухоли с повышенным уровнем рецепторов человеческого эпидермального фактора HER2 [26], что связано с агрессивным клиническим фенотипом и плохим прогнозом. Также отмечен более плохой прогноз при выявлении у этих пациентов метастазов в головной мозг. По данным М. D. Hackshaw и соавт. [26] и J. M. Kim и соавт. [27], почти у 50 % пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ диагностируются метастазы в головной мозг на протяжении заболевания, часто определяя худшее клиническое течение и более короткую выживаемость. В то же время обнаружено, что ингибиторы тирозинкиназы, такие как лапатиниб и нератиниб, способны проникать через гематоэнцефалический барьер [27] и поэтому могут быть перспективными лечебными опциями для этой группы пациентов. Так, комбинированная терапия трастузумабом и лапатинибом после выявления метастазов в головной мозг связана с более длительной продолжительностью жизни по сравнению с другими химиотерапевтическими препаратами [26, 27]. В исследовании [27] показано, что конкурентное добавление лапатиниба к радиохирургии может увеличивать уровень интракраниального локального контроля и улучшать результат лечения.

В нашем наблюдении метастазы в головной мозг у пациентки возникли на фоне приема капецитабина и трастузумаба, а рецидив возник на фоне приема карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба. В дальнейшем пациентка принимала трастузумаб эмтанзин. Возможное влияние ингибиторов тирозинкиназы

на длительный безрецидивный период у данной пациентки требует дополнительного изучения.

В данный момент единого стандарта в лечении метастатического поражения головного мозга при РМЖ не существует. Определение показаний к тому или иному виду терапии остается сложным вопросом для практикующих врачей, особенно в случае нерезектабельных опухолей. Так, при метастатическом поражении ствола головного мозга очагом большого размера хирургическое удаление связано с высоким риском осложнений, в том числе фатальных. Возможным подходом может быть стереотаксическая лучевая терапия, применение которой в отношении метастазов наиболее эффективно в режимах высокодозного облучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На наш взгляд, потенциальный подход успешного лечения крупных метастатических опухолей в стволе головного мозга должен сочетать в себе 2 основополагающих принципа. Во-первых, необходимо детальное определение границ опухоли на основании тонкосрезовой МРТ с высоким разрешением и тканевой контрастностью, а в случае рецидива — точная верификация, подтверждаемая данными метаболических исследований. Во-вторых, необходимо применение специализированного радиохирургического оборудования, позволяющего выполнять высокоточное облучение с использованием множества некопланарных направлений доставки дозы, принципа сходимости пучков и формирования высокой дозы в изоцентре с крутым градиентом спада дозы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.  
Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Kuksis M., Gao Y., Tran W. et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2021;23(6):894–904. DOI: 10.1093/neuonc/noaa285
4. Valiente M., Ahluwalia M.S., Boire A. et al. The Evolving landscape of brain metastasis. *Trends Cancer* 2018;4(3):176–96. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.01.003
5. Moo T.A., Sanford R., Dang C. et al. Overview of breast cancer therapy. *PET Clin* 2018;13(3):339–54. DOI: 10.1016/j.cpet.2018.02.006
6. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В. и др. Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(1):46–51.  
Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V. et al. Role of targeted therapy in the treatment of HER2-positive breast cancer brain metastases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system* 2016;12(1):46–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51
7. Bailleux C., Eberst L., Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer* 2021;124(1):142–55. DOI: 10.1038/s41416-020-01175-y
8. Abe E., Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. *Curr Oncol Rep* 2012;14(1):79–84. DOI: 10.1007/s11912-011-0201-0
9. Lin N.U., Amiri-Kordestani L., Palmieri D. et al. CNS metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6404–18. DOI: 10.1158/1078-0432
10. Patel A., Mohammadi H., Dong T. et al. Brainstem metastases treated with Gamma Knife stereotactic radiosurgery: the Indiana University Health experience. *CNS Oncol* 2018;7(1):15–23. DOI: 10.2217/cns-2017-0029
11. Trifiletti D.M., Lee C.C., Kano H. et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: an international cooperative study to define response and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2):280–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.009
12. Procaccio F., Gambin R., Gottin L., Bricolo A. Complications of brainstem surgery: Prevention and treatment. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2000;3(2):155–7. DOI: 10.1053/oy.2000.6568
13. Bharati S.J., Pandia M.P., Rath G.P. et al. Perioperative problems in patients with brainstem tumors and their influence on patient outcome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016;32(2):172–6. DOI: 10.4103/0970-9185.182102
14. Huang C.F., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases. *J Neurosurg* 1999;91(4):563–8. DOI: 10.3171/jns.1999.91.4.0563
15. Mazzola R., Corradini S., Gregucci F. et al. Role of radiosurgery / stereotactic radiotherapy in oligometastatic disease: brain oligometastases. *Front Oncol* 2019;9:206. Published 2019 Apr 4. DOI: 10.3389/fonc.2019.00206
16. Sinclair G., Benmakhlof H., Martin H. et al. Adaptive hypofractionated gamma knife radiosurgery in the acute management of brainstem metastases. *Surg Neurol Int* 2019;10:14. DOI: 10.4103/sni.sni\_53\_18
17. Mengue L., Bertaut A., Ngo Mbus L. et al. Brain metastases treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: 8 years experience after Cyberknife installation. *Radiat Oncol* 2020;15(1):82. DOI: 10.1186/s13014-020-01517-3
18. Nakamura M., Nishimura H., Mayahara H. et al. Investigation of the efficacy and safety of CyberKnife hypofractionated stereotactic radiotherapy for brainstem metastases using a new evaluation criterion: “symptomatic control”. *J Radiat Res* 2017;58(6):834–9. DOI: 10.1093/jrr/rrx042
19. Банов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Дургарян А.А. Лучевое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2018;1(1):7–14.  
Banov S.M., Golanov A.V., Vétlova E.R., Durgaryan A.A. Radiotherapy of patients with limited brain metastases. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of oncology: diagnostic radiology*

- and radiotherapy 2018;1(1):7–14. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2018-1-1-7-14
20. Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи 2017;3(7):19–30. Banov S.M., Golanov A.V., Ilyalov S.R. et al. Results of radio-surgical and drug treatment of patients with brain metastases. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT) 2017;7(3):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30
  21. Токарев А.С., Рак В.А., Терехин И.А. и др. Осложнения стереотаксического радиохирургического лечения заболеланий головного мозга. Нейрохирургия 2021;23(4):18–32. Tokarev A.S., Rak V.A., Terekhin I.A. et al. Complications after stereotactic radiosurgery in patients with brain disorders. Neyrokhirurgiya = Russian journal of neurosurgery. 2021;23(4):18–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-18-32
  22. Zhou H., Wu T., Zhu X., Li Y. Re-irradiation of multiple brain metastases using CyberKnife stereotactic radiotherapy: Case report. Medicine (Baltimore) 2021;100(41):e27543. DOI: 10.1097/MD.0000000000027543
  23. Huang Z., Sun B., Shen G. et al. Brain metastasis reirradiation in patients with advanced breast cancer. J Radiat Res 2017;58(1):142–8. DOI: 10.1093/jrr/rrw087
  24. Milano M.T., Grimm J., Niemierko A. et al. Single- and multifraction stereotactic radiosurgery dose/volume tolerances of the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(1):68–86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.013
  25. Stiefel I., Schröder C., Tanadini-Lang S. et al. High-dose re-irradiation of intracranial lesions – Efficacy and safety including dosimetric analysis based on accumulated EQD2Gy dose EQD calculation. Clin Transl Radiat Oncol 2021;27:132–8. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.01.011
  26. Hackshaw M.D., Danysh H.E., Henderson M. et al. Prognostic factors of brain metastasis and survival among HER2-positive metastatic breast cancer patients: a systematic literature review. BMC Cancer 21:967. DOI: 10.1186/s12885-021-08708-5
  27. Kim J.M., Miller J.A., Kotecha R. et al. Stereotactic radiosurgery with concurrent HER2-directed therapy is associated with improved objective response for breast cancer brain metastasis. Neuro Oncol 2019;21(5):659–68. DOI: 10.1093/neuonc/noz006

**Вклад авторов**

Н.И. Романова: сбор и обработка материала, обзор публикаций, написание статьи, подготовка иллюстраций;

И.С. Зубаткина: сбор и обработка материала, обзор публикаций, написание статьи, подготовка иллюстраций, редактирование статьи;

П.И. Иванов: сбор и обработка материала, обзор публикаций, написание статьи, подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

**Author's contribution**

N.I. Romanova: collection and processing of material, review of publications, article writing, preparation of illustrations;

I.S. Zubatkina: collection and processing of material, review of publications, article writing, preparation of illustrations, editing of the article;

P.I. Ivanov: collection and processing of material, review of publications, article writing, preparation of illustrations, editing of the article.

**ORCID авторов/ ORCID of authors**

Н.И. Романова / N.I. Romanova: <https://orcid.org/0000-0002-8164-9906>

И.С. Зубаткина / I.S. Zubatkina: <https://orcid.org/0000-0003-0198-231X>

П.И. Иванов / P.I. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3747-4181>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работы выполнялись без внешнего финансирования.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании без упоминания информации, идентифицирующей личность.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient gave written informed consent to participate in the study without mentioning personally identifying information.

**Статья поступила:** 19.08.2022. **Принята к публикации:** 24.11.2022.

**Article submitted:** 19.08.2022. **Accepted for publication:** 24.11.2022.