

*М.М. Гиришвич, О.И. Пономарева, Ю.С. Мельник, С.Н. Новиков,
Е.Ю. Храповицкая, С.В. Канаев*

Ретроспективный анализ результатов пятилетнего применения радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях

ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены данные результатов радиохирургического лечения (РХ) 180 (89 мужчин и 91 женщина) пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Наиболее частыми источниками метастазирования в головной мозг были опухоли легкого, молочной железы и меланомы кожи. Подавляющее большинство пациентов имело от 1 до 4 метастазов в головной мозг. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим поражением головного мозга после радиохирургического лечения составила 12,5 месяцев. Медиана выживаемости без интракраниальной прогрессии (ВБИП) — 6,1 месяцев. ОВ и ВБИП были достоверно выше у пациентов с солитарным очагом поражения: медиана ОВ 22,5 месяцев при одиночном очаге и 10 месяцев при 2 и более ($p=0.00703$), а медиана ВБИП 9 и 6 месяцев, соответственно ($p=0.02787$). ОВ зависела от нозологии первичной опухоли. ОВ 18 месяцев была отмечена у пациенток с карциномой молочной железы, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) этот показатель составил 12 месяцев, при меланоме 8, а при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) только 4 месяца. ОВ имела тенденцию к снижению при функциональном статусе пациента по EGOС 3–4, однако статистически значимого уровня различия не достигли. ВБИП была существенно ниже при облучении очагов объемом более 15 см³. Пациенты с крупными метастазами при комбинированном лечении (нейрохирургическое удаление метастаза + РХ ложа) имели большую ВБИП (медиана 6 месяцев), чем при одной РХ (медиана 4 месяца). Прогрессия в очагах, подвергавшихся РХ, зафиксирована у 37 (20,5%) из 180 пациентов в диапазоне от 2 до 24 месяцев. У 23 пациентов был только локальный рецидив, у 14 локальный рецидив сочетался с появлением новых (дистантных) метастазов в головном мозге, у 47 пациентов отмечено появление дистантных интракраниальных метастазов без локального рецидива. 45 человек подвергались salvage-терапии:

24 — повторное РХ; 5 — нейрохирургическое лечение; 16 — облучение всего объема головного мозга (ОВГМ). Медиана ОВ от момента проведения salvage-терапии составила 12 месяцев. Медиана ОВ после проведения ОВГМ была существенно ниже.

Ключевые слова: радиохирurgia, метастазы в головном мозге, выживаемость

Введение

Метастатические поражения головного мозга встречаются как минимум в 10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС [25]. При этом у 20-40% пациентов с метастатическим раком на аутопсии выявляются церебральные метастазы [24]. В целом метастазы в головной мозг диагностируются в 8-11 случаях на 100 000 населения [22].

Развитие метастатического поражения головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у неоперабельных пациентов составляет только 51 день. Эффективная терапия и локальный контроль при метастатическом поражении головного мозга имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [2].

Относительно небольшая эффективность тотального облучения головного мозга (ОВГМ) закономерно привела к попыткам улучшения локального контроля при помощи радиохирургического лечения (РХ) метастатических очагов.

Согласно наиболее известным литературным данным сочетание ОВГМ с радиохирургическим бустом повышает показатели выживаемости пациентов с единичным метастазом в головном мозге при функциональном статусе по шкале Карновского ≥ 70 и улучшает локальный контроль при наличии 1–4 метастазов при высоком функциональном статусе (индекс Карновского ≥ 70), при этом не приводит к статистическому значимому росту частоты осложнений. Однако увеличения общей выживаемости при множественных метастазах не наблюдалось [5, 15].

Другие исследователи [12] показали, что до-полнение ОБГМ радиохирургическим облучением 16 Гр при 2–4 метастазах диаметром до 2,5 см достоверно повышало срок до локального (с 6 до 36 месяцев) и интракраниального (с 5 до 34 месяцев) прогрессирования. При этом медиана выживаемости увеличивалась с 7,5 до 11 месяцев, хотя различия не достигли статистической достоверности.

По мере накопления данных было установлено, что сочетание РХ с ОБГМ приводит к достоверному снижению памяти и способности к обучению через 4 месяца после лечения по сравнению с одной РХ [6].

Поскольку ОБГМ имеет более высокую токсичность по сравнению с одним РХ, значительная часть исследователей предпочла отказаться от ОБГМ в пользу РХ, как самостоятельного варианта лечения. По данным нескольких ретроспективных исследований [8, 23, 27, 29] это приводит к увеличению риска дистанционного метастазирования, однако не сопровождается снижением общей выживаемости за счет возможности повторной РХ и ОБГМ в рамках salvage-терапии. Опубликованы результаты исследований, показывающие отсутствие разницы в выживаемости после РХ пациентов с 2–4 и 5–10 метастазами в головной мозг [3, 10, 26].

В противовес им выступают результаты работы A. Pirzkall et al. [23], согласно которым в избранной группе пациентов без экстракраниальных очагов отказ от ОБГМ может приводить к снижению медианы общей выживаемости с 15,4 до 8,3 мес.

Отдельную проблему представляет собой тактика лечения при наличии крупных метастатических очагов в головном мозге. Так R. Wiggeraad et al. [30] показали тенденцию к снижению локального контроля при снижении дозы облучения, что неизбежно происходит при росте размеров метастаза. Имеются также данные о снижении эффективности РХ при наличии крупного метастаза даже при сохранении величины подводимой дозы [7].

Логичным подходом в такой ситуации является применение комбинированных подходов к лечению. В результате нескольких исследований было установлено, что при одиночном метастатическом поражении и контролируемом экстракраниальном заболевании нейрохирургическое лечение, проведенное перед ОБГМ повышает локальный контроль, продолжительность лечебного эффекта и медиану выживаемости в сравнении с одним ОБГМ [21, 28]. С другой стороны, хирургическое лечение одиночных метастазов без ОБГМ существенно уступало комбинированному лечению по показателям локального (46% против 10%) и дистантного интракрани-

ального (37% против 14%) прогрессирования и риску смерти от неврологических причин (44% против 14%), хотя общая выживаемость была сравнимой в обеих группах [20].

Не так давно опубликованы итоги рандомизированного исследования III фазы по сравнению результатов полной хирургической резекции метастаза с последующим наблюдением или послеоперационной РХ ложа удаленного метастаза [16]. Авторы выявили достоверное ($p=0.015$) снижение частоты рецидива в зоне удаленного очага при комбинированном лечении (12-месячная выживаемость без развития локального рецидива 72% у пациентов с проведением послеоперационного РХ в сравнении с 43% в группе наблюдения), при этом показатели общей выживаемости и время до новых (дистантных) метастазов существенно не различались.

По данным P.D. Brown et al. [19] РХ ложа удаленного метастаза головного мозга также эффективно по показателю общей выживаемости как и проведение ОБГМ, но имеет существенно меньшие риски возникновения когнитивных нарушений, при этом РХ ложа удаленного метастаза было связано с более коротким временем до прогрессирования внутричерепной опухоли, чем ОБГМ $p < 0.0001$, а 6-месячный локальный контроль ложа удаленного очага составил 80,4% в группе РХ в сравнении с 87,1% в группе ОБГМ ($p = 0.00068$).

N. Lamba et al. [18] провели метаанализ восьми ретроспективных когортных исследований 646 пациентов, получавших ОБГМ ($n = 408$) или РХ ($n = 238$) после резекции 1–3 метастазов в головном мозге, на основании результатов которого определили, что по локальному контролю в ложе удаленного очага у пациентов с наличием от 1 до 3 метастазов в головном мозге данные методики сопоставимы. ОБГМ снижает риск лептоменингеальной прогрессии и, по-видимому, дистантного метастазирования с тенденцией к лучшей выживаемости, хотя и не достигающей статистической значимости в этом метаанализе. С другой стороны, ОБГМ ассоциируется с более частым развитием лейкоэнцефалопатии и когнитивных нарушений. РХ ложа метастаза в данной группе пациентов по заключению авторов признано достойной альтернативой ОБГМ.

В нашей работе представлены собственные данные применения радиохирургического метода при ведении пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы

В период с января 2013 по декабрь 2018 гг. в НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова на радиотерапевтическом комплексе Novalis TX проводилось РХ 180 пациентов с

метастатическим поражением головного мозга. Методика облучения описана в нашей предыдущей работе [4].

Среди 180 пациентов было 89 мужчин и 91 женщина. На момент проведения РХ контроль над экстракраниальными очагами был у 79 человек и у 102 пациентов на момент РХ имелись активные экстракраниальные очаги поражения.

Функциональный статус пациентов по шкале ECOG-ВОЗ был оценен как 0-1 балл у 140 (77,7%) пациентов, как 2 балла у 32 (17,7%) пациентов и как 3-4 у 8 (4,6%) пациентов. Наиболее частыми источниками метастазирования в головной мозг были опухоли легкого, молочной железы и меланомы кожи (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов согласно локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Число больных
Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	60
Молочная железа	43
Меланома	35
Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)	10
Почечно-клеточный рак	9
Колоректальный рак	8
Саркомы	4
Прочее	11

Максимальный объем облученных очагов колебался от 0,05см³ до 35,9см³ и в среднем составил 6,0±0,74см³. Суммарный объем облученных очагов колебался от 0,03см³ до 35,9см³ и в среднем составил 6,63±0,75,5 см³. Подавляющее большинство пациентов имело от 1 до 4 очагов поражения головного мозга (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов согласно количеству метастатических очагов в головном мозге

Количество метастатических очагов	Число больных
1	74
2	45
3	32
4	18
5 и более	11

У 10 пациентов один из очагов локализовался в стволе головного мозга. 23 пациентам проведено послеоперационное РХ ложа удаленного очага после нейрохирургического удаления крупного (объемом более 12 см³) метастаза.

Результаты и обсуждение

У одного больного через сутки после проведения РХ развился генерализованный судорожный приступ, купированный противосудорожными препаратами. У всех остальных пациентов не было отмечено проявлений острой токсичности.

Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим поражением головного мозга после РХ составила 12,5 мес. (рис. 1). Медиана выживаемости без интракраниальной прогрессии (ВБИП) — 6,1 мес. (рис. 2).

Как ОВ, так и ВБИП были достоверно выше у пациентов с солитарным очагом поражения (рис. 3, 4). Так медиана ОВ составила 22,5 мес.

при единственном очаге и 10 месяцев при 2 и более (p=0.00703), а медиана ВБИП 9 и 6 мес. соответственно (p=0.02787).

ОВ существенно (p=0.00628) различалась в зависимости от типа первичной опухоли. Среди 4 наиболее часто встречающихся типов первичной опухоли наибольшая медиана ОВ (18 месяцев) отмечена у пациенток с карциномой молочной железы, при НМРЛ этот показатель составил 12 мес., при меланоме 8, а при МРЛ только 4 мес. (рис. 5). Подобная тенденция сохранялась и в отношении ВБИП — 3-4 мес. при меланоме и МРЛ против 6-8 при НМРЛ и раке молочной железы, хотя различия не достигли статистической достоверности (рис. 6).

ОВ имела тенденцию к снижению при низком функциональном статусе пациентов, однако статистически значимых различий не достигнуто (рис. 7). В данном исследовании не удалось выявить значимых различий как по показателям ОВ, так и ВБИП в зависимости от наличия контроля экстракраниальных метастатических очагов, что может быть связано с существенной долей пациентов, у которых радиохирургическое лечение было первым этапом лечения онкологического заболевания и предсказать эффективность последующей системной терапии было невозможно, хотя формально в таких случаях на момент облучения экстракраниальные очаги ничем не контролировались.

Из 10 больных с поражением ствола мозга только одна пациентка с метастатическим очагом в стволе мозга объемом 0,01 мл и супратенториальным очагом объемом 0,05 мл прожила более одного года и была жива на фоне экстракраниального прогрессирования основного заболевания через 33 мес. после РХ. ОВ остальных пациентов не превышала 8 мес., однако в связи с малочисленностью подгруппы достоверных отличий в ОВ и ВБИП не зафиксировано.

Объем облучаемых очагов не оказывал существенного влияния на ОВ, однако ВБИП существенно уменьшалась при облучении очагов более 15 см³ (рис. 8). У всех 10 прослеженных пациентов в течение 6 месяцев развилось прогрессирование в головном мозге, трое из них прооперированы, один прошел повторное радиохирургическое лечение и один — ОВГМ, что позволило получить в этой подгруппе показатели ОВ, близкие к общей группе.

Пациенты с метастазами объемом более 12 см³ при комбинированном лечении (нейрохирургическое удаление метастаза + РХ ложа) имели большее ВБИП (медиана 6 месяцев), чем при одной радиохирургии (медиана 4 месяца). Различия не достигли статистической достоверности в связи с прекращением набора пациентов с крупными метастазами на самостоятельное РХ по этическим соображениям (рис. 9).

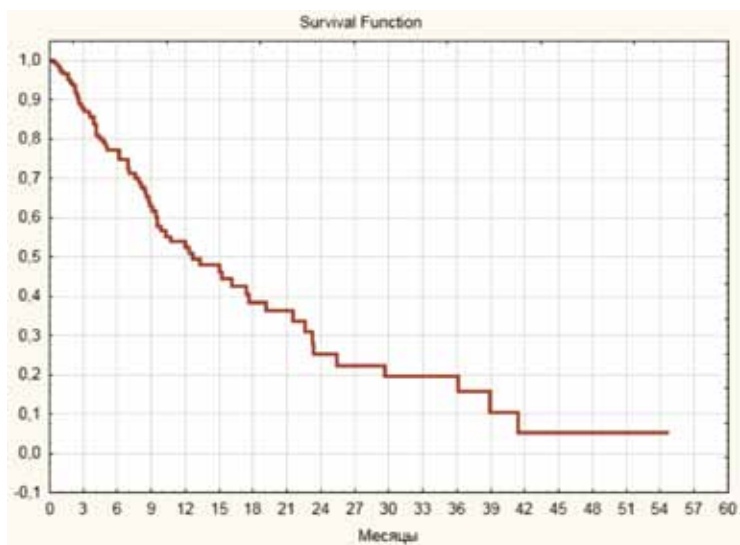


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения. По оси абсцисс время в месяцах, по оси ординат общая выживаемость в %

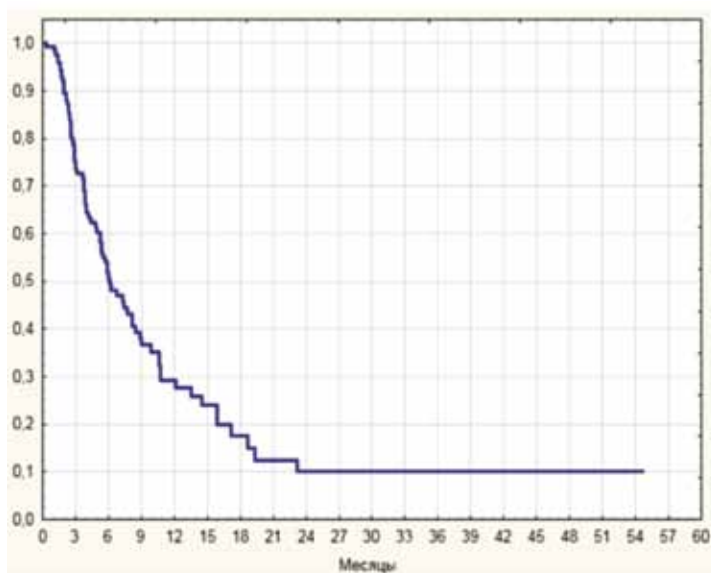


Рис. 2. Выживаемость без интракраниальной прогрессии. Обозначения как на рис. 1

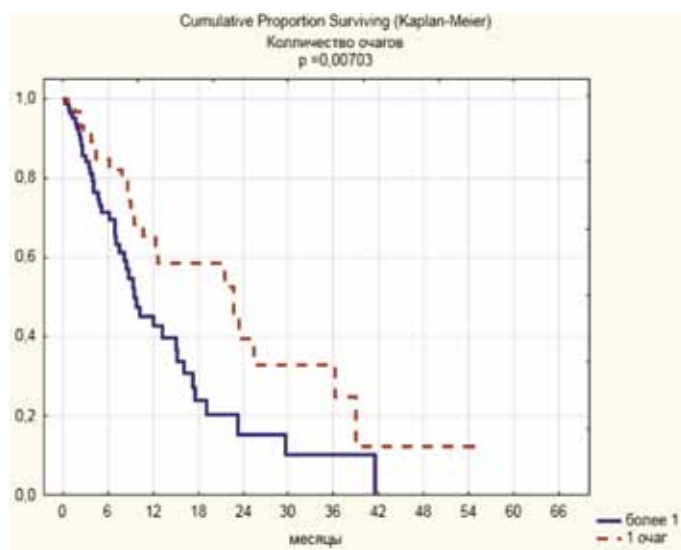


Рис. 3. Зависимость общей выживаемости от количества метастатических очагов в головном мозге. Кривая 1 — солитарный очаг; кривая 2 — два и более метастатических очагов. Остальные обозначения как на рис. 1

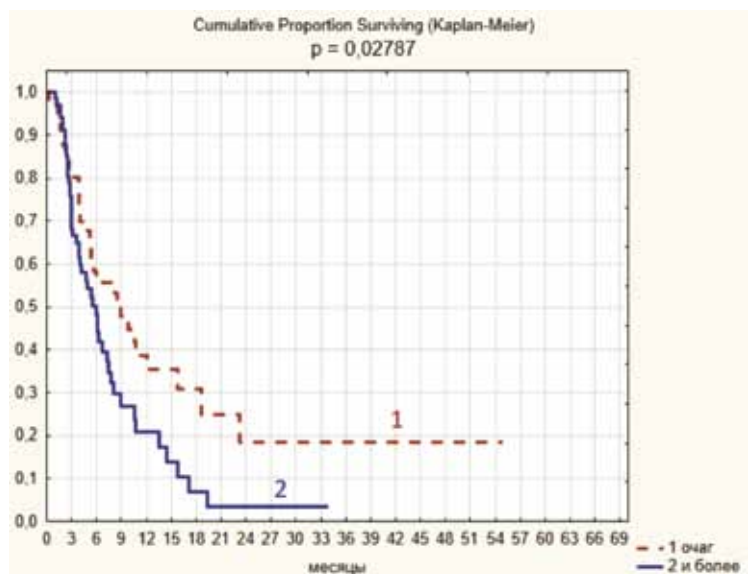


Рис. 4. Зависимость выживаемости без интракраниальной прогрессии от количества метастатических очагов в головном мозге. Кривая 1- солитарный очаг; кривая 2 — два и более метастатических очагов. Остальные обозначения как на рис. 1

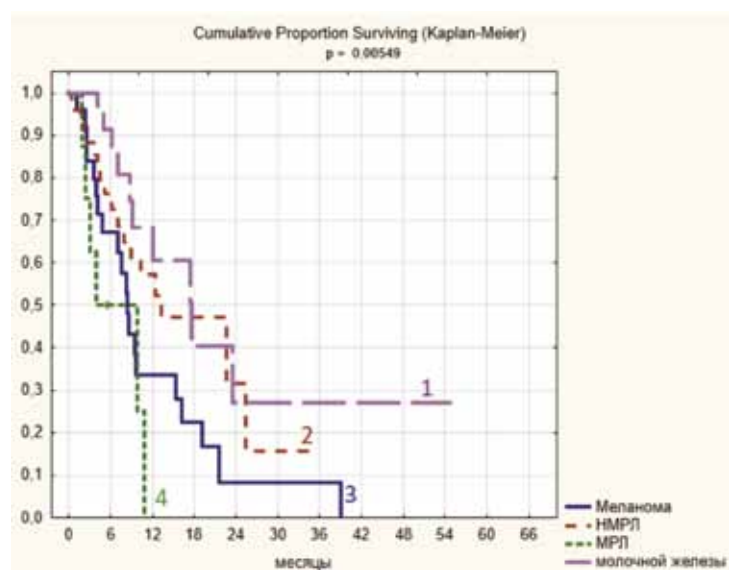


Рис. 5. Зависимость общей выживаемости от типа опухоли, ставшей источником метастазирования. Кривая 1 — рак молочной железы; кривая 2 — НМРЛ; кривая 3 — меланома кожи; кривая 4 — МРЛ. Остальные обозначения как на рис. 1

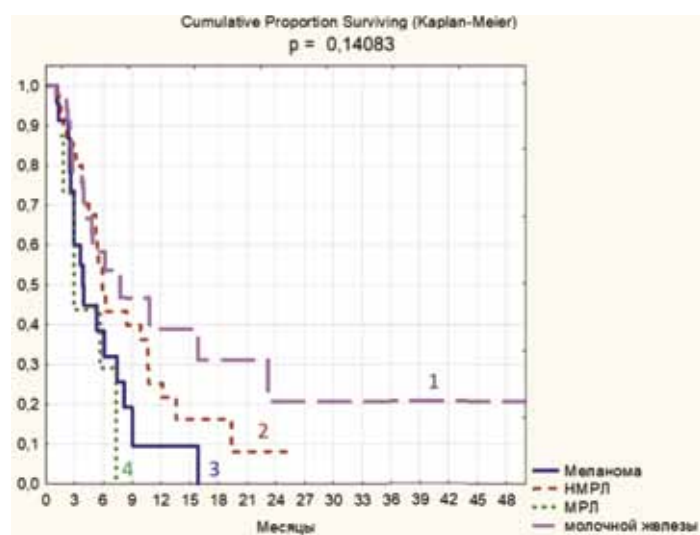


Рис. 6. Зависимость выживаемости без интракраниальной прогрессии от типа опухоли, ставшей источником метастазирования. Кривая 1 — рак молочной железы; кривая 2 — НМРЛ; кривая 3 — меланома кожи; кривая 4 — МРЛ. Остальные обозначения как на рис. 1

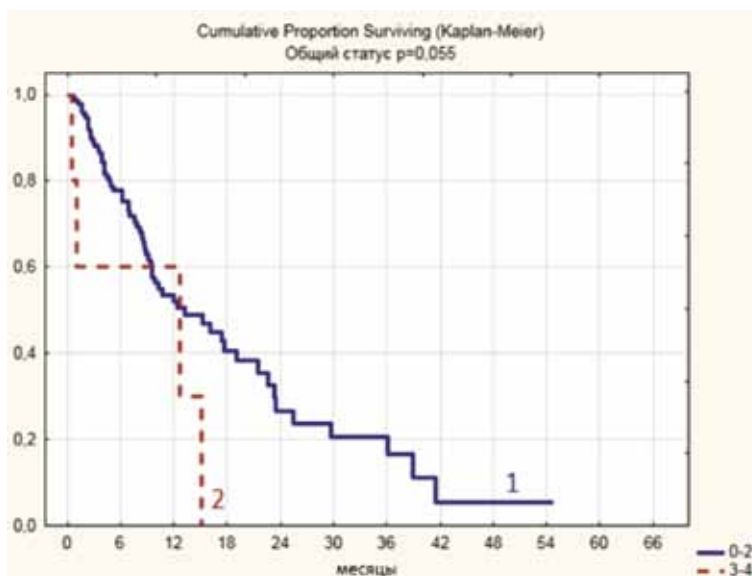


Рис. 7. Зависимость общей выживаемости от функционального статуса пациента по шкале EGOC. Кривая 1 — статус по шкале EGOC 0-2; кривая 2 -статус по шкале EGOC 4-3. Остальные обозначения как на рис. 1

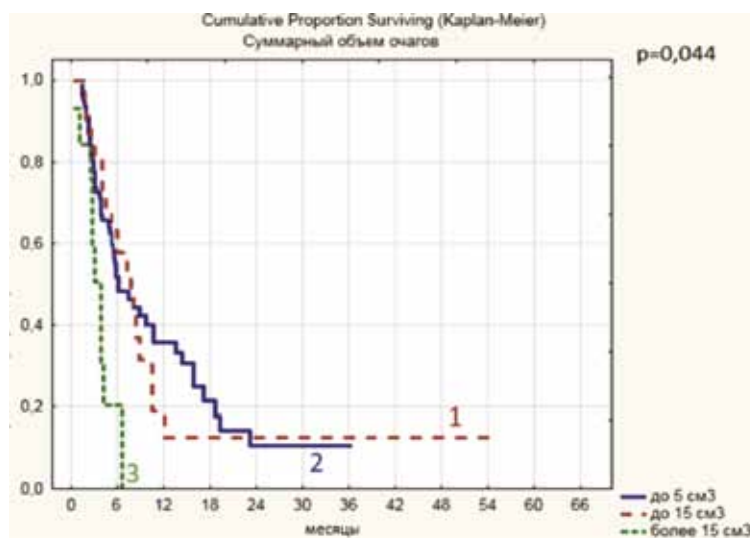


Рис. 8. Зависимость выживаемости без интракраниальной прогрессии от суммарного объема метастатических очагов в головном мозге. Кривая 1 — до 5 cm^3 ; кривая 2 — от 5 до 15 cm^3 ; кривая 3 — более 15 cm^3 . Остальные обозначения как на рис. 1

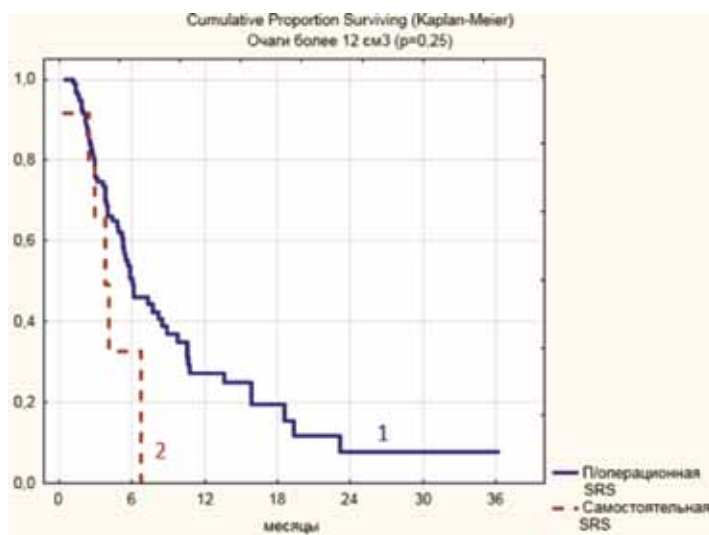


Рис. 9. Зависимость выживаемости без интракраниальной прогрессии у пациентов с максимальным размера метастатического очага в головном мозге более 12 cm^3 от метода лечения. Кривая 1 — радиохирургическое облучение ложа метастаза после операции; кривая 2 — самостоятельная радиохирургия. Остальные обозначения как на рис. 1

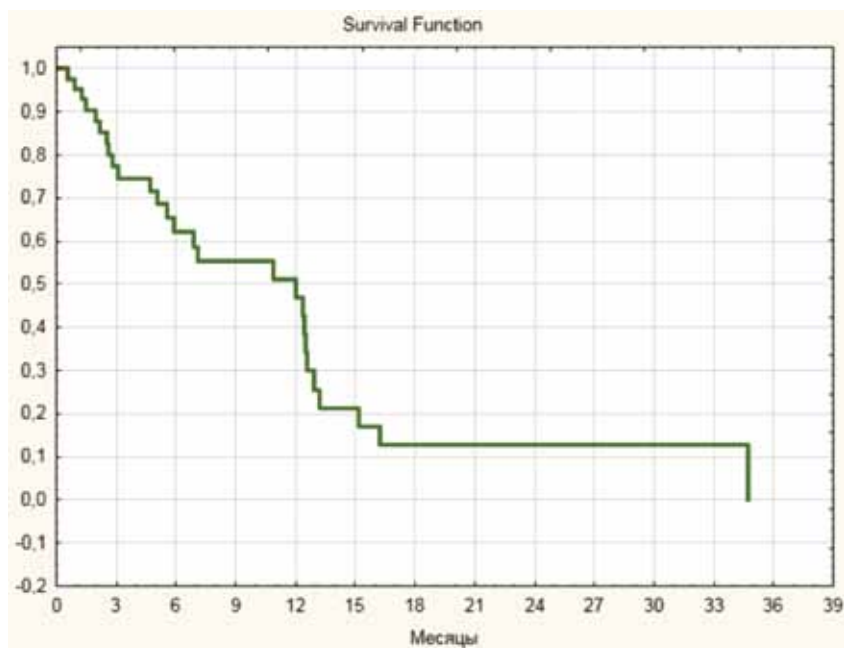


Рис. 10. Общая выживаемость пациентов с рецидивами после радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг с момента salvage-терапии. Обозначения как на рис. 1

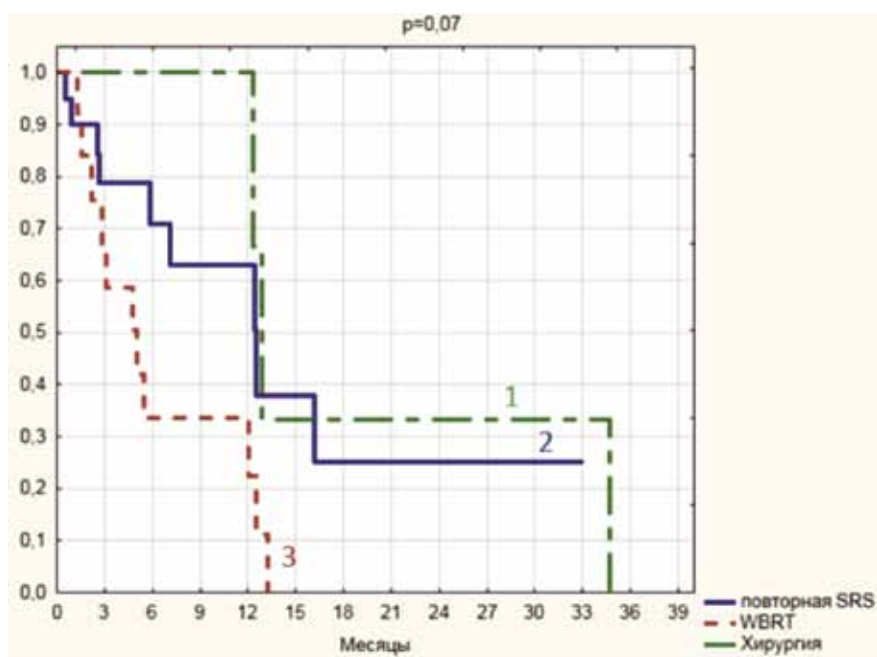


Рис. 11. Зависимость общей выживаемости пациентов с рецидивами после радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг с момента salvage-терапии от характера терапии спасения. Кривая 1 — оперативное лечение; кривая 2 — повторная радиохирургия; кривая 3 — облучение всего объема головного мозга. Остальные обозначения как на рис. 1

Локальный рецидив в очагах, подвергавшихся РХ, зафиксирован у 37 (в сроки от 2 до 24 месяцев) из 180 пациентов (20,5%).

У 23 пациентов был только локальный рецидив, у 14 локальный рецидив сочетался с появлением дистантных метастатических очагов в головном мозге, у 47 человек отмечено появление только дистантных метастазов.

У 45 пациентов проведено повторное локальное лечение по поводу интракраниальной прогрессии:

- у 24 пациентов — повторное радиохирургическое лечение;
- у 5 пациентов — нейрохирургическое лечение;
- у 16 пациентов — облучение всего объема головного мозга.

Медиана ОВ от момента salvage-терапии составила 12 мес. и была близка к аналогичному показателю при первичном радиохирургическом лечении (рис. 10). При этом у пациентов с множественными новыми очагами, которые под-

вергались ОВГМ, медиана ОВ была более чем вдвое ниже по сравнению с пациентами с менее распространенным интракраниальным прогрессированием, которым удалось провести оперативное лечение или повторное РХ (рис. 11).

Полученные в представленном исследовании данные в целом согласуются с опубликованными в мировой литературе данными, согласно которым медиана ОВ при радиохирургическом лечении метастазов в головной мозг у женщин с карциномой молочной железы может достигать 11-16 мес. [1, 11, 17].

С другой стороны, при метастазировании в головной мозг таких опухолей как меланома этот показатель находится в пределах лишь 5-10 месяцев [1, 9, 14], в эти цифры также укладываются и полученные в представленном исследовании результаты. В последнее время появляется все больше обнадеживающих публикаций на тему успешного сочетания РХ метастазов в головной мозг при меланоме в сочетании с применением ингибиторов контрольных точек. По результатам метаанализа 17 исследований в 15 учреждениях в 3 странах (534 пациента, в основном с меланомой с 1570 метастазами в мозг), выполненного E.J. Lehrer et al. [13], ОВ на сроке 12 месяцев после проведения РХ с одновременной терапией иммунными ингибиторами контрольных точек составляла 64,6%, локальный контроль через 1 год был достигнут у 89,2% пациентов, а интракраниальный контроль — 38,1%.

Данное направление является чрезвычайно перспективным в отношении повышения эффективности лечения метастазов злокачественной меланомы в головном мозге.

В литературе имеются отдельные публикации о потенциальной эффективности РХ при лечении метастазов МРЛ в головной мозг [31]. Наш крайне небольшой опыт лечения таких пациентов не позволяет утверждать, что самостоятельное радиохирургическое лечение является оптимальным для этих пациентов.

Нашли свое подтверждение данные нескольких ретроспективных исследований [8, 23, 27, 29] о возможности сохранения приемлемых показателей общей выживаемости даже при рецидивах после радиохирургического лечения за счет проведения нейрохирургического лечения, повторного РХ или ОВГМ в рамках salvage-терапии.

Выводы

Принимая во внимание низкую частоту осложнений и, по крайней мере, сопоставимые с альтернативными методами лечения отдаленные результаты, самостоятельная РХ является весьма привлекательным методом помощи пациентам с

метастатическим поражением головного мозга при НМРЛ и раке молочной железы. При таких опухолях как злокачественная меланома эффективность самостоятельной РХ несколько ниже и, вероятно, перспективным в такой клинической ситуации является комбинированное применение РХ и таргетной или иммунотерапии.

Учитывая недостаточную эффективность РХ крупных метастазов следует искать способы ее повышения посредством применения режимов гипофракционированного или комбинации РХ с нейрохирургическим лечением (пред- и послеоперационная РХ).

В настоящее время отсутствуют клинические стандарты лечения пациентов с интракраниальными рецидивами, поэтому лечебные решения в этой клинической ситуации принимаются в рамках salvage-терапии, которая определяется как терапия, проводимая в тех клинических ситуациях, для которых не определены клинические стандарты лечения и которая проводится вне рамок клинических исследований. Если клиническая ситуация позволяет, по-видимому следует отдать предпочтение нейрохирургическому лечению, повторной РХ или ОВГМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р. и др. Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга // *Вопр. онкол.* — 2017. — Т. 63. — С. 52-61.
2. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // *Вопр. онкол.* — 2015. — Т. 61. — С. 530-545.
3. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // *Злокачественные опухоли.* — 2014. — № 3(10). — С. 137-140.
4. Канаев С.В., Гиршович М.М., Мельник Ю.С. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // *Вопр. онкол.* — 2016. — Т. 62. — С. 258-264.
5. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. 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. — Vol. 363. — P. 1665-1672.
6. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomized controlled trial // *Lancet. Oncol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1037-1044.
7. Chang E.L., Hassenbusch S.J. III, Shiu A.S et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases // *Neurosurgery.* — 2003. — Vol. 53. — P. 272-280.
8. Chidel M.A., Suh J.H., Reddy C.A. et al. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with ste-

- reotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 993-999.
9. Herfarth K.K., Izwekova O., Thilmann C. et al. LINAC-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases: analysis of 122 metastases treated in 64 patients // *Strahlenther. Onkol.* — 2003. — Vol. 179. — P. 366-371.
 10. Karlsson B., Hanssens P., Wolff R. et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111. — P. 449-457.
 11. Kondziolka D., Kano H., Harrison G.L. et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 114. — P. 792-800.
 12. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 45. — P. 427-434.
 13. Lehrer E.J., Peterson J., Brown P.D. et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data // *Radiother Oncol.* — 2019. — Vol. 130. — P. 104-112.
 14. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D. et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 114. — P. 769-779.
 15. Linskey M.E., Andrews D.W., Asher A.L. et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guide- 25 line // *J. Neurooncol.* — 2010. — Vol. 96. — P. 45-68.
 16. Mahajan A., Ahmed S., McAleer M. et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2017. — Vol. 18. — P. 1040-1048.
 17. Matsunaga S., Shuto T., Kawahara N. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from primary breast cancer: treatment indication based on number of tumors and breast cancer phenotype // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 113(suppl). — P. 65-72.
 18. Lamba N., Muskens I. S., DiRisio A.C. et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis // *Radiat Oncol.* — 2017. — Vol. 12. — P. 106-118.
 19. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2017. — Vol. 18. — P. 1049-1060.
 20. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 1485-1489.
 21. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 494-500.
 22. Percy A.K., Elveback L.R., Okazaki H., Kurland L.T. Neoplasms of the central nervous system: epidemiologic considerations // *Neurology.* — 1972. — Vol. 22. — P. 40-48.
 23. Pirzkall A., Debus J., Lohr F. et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 3563-3569.
 24. Sawaya R., Bindal R.K., Lang F.F. et al. *Metastatic Brain Tumors*, ed 2. — New York, Churchill — Livingstone, 2001.
 25. Sawaya R., Ligon B.L., Bindal R.K. Management of metastatic brain tumors // *Ann. Surg. Oncol.* — 1994. — Vol. 1. — P. 169-178.
 26. Serizawa T., Hirai T., Nagano O. et al. Gamma knife surgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of case meeting the Japanese prospective multi-institutional study (JLKG0901) inclusion criteria // *J. Neurooncol.* — 2010. — Vol. 98. — P. 163-167.
 27. Sneed P.K., Lamborn K.R., Forstner J.M. et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 43. — P. 549-558.
 28. Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M. et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? // *Ann. Neurol.* — 1993. — Vol. 33. — P. 583-590.
 29. Wang L.G., Guo Y., Zhang X. et al. Brain metastasis; experience of the Xi-Jing hospital // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 78. — P. 70-83.
 30. Wiggeraad R., Verbeek-de Kanter A., Kal H.B. et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review // *Radiotherapy and Oncology.* — 2011. — Vol. 98. — P. 292-297.
 31. Yomo S., Hayashi M. Is stereotactic radiosurgery a rational treatment option for brain metastases from small cell lung cancer? A retrospective analysis of 70 consecutive patients // *BMC cancer.* — 2015. — T. 15. — №. 1. — C. 95.

Поступила в редакцию 20.05.2020 г.

*M.M. Girshovitch, O.I. Ponomareva, Y.S. Melnik,
S.N. Novikov, E.Y. Chrapovitskaya, S.V. Kanaev*

Radiosurgery of brain metastases: retrospective analysis of 5 year results

FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russia, St. Petersburg

In 5 year 180 patients (89 men and 91 women) underwent radiosurgery of brain metastases. Most patients had breast cancer and less than 5 lesions. Median overall survival (MOS) was 12,5 months, median progression free survival (MPFS) — 6,1 months. Both values were higher in patients with solitary lesions: 22.5 vs 10 months ($p=0.00703$) and 9 vs 6 months ($p=0.02787$), respectively. MOS was 18 in women with breast cancer, 12 months in patients with non small cell lung cancer, 8 — with melanoma and only 4 months — for small cell lung cancer. MPFS was significantly shorter for lesions volumes above 15 cm³. In field progression was detected in 37 (2-24 months after treatment) of 180 cases (20,5%). Second radiosurgery was performed in 24 cases.

Key words: radiosurgery, brain, metastases