Демешко П.Д., Гиземова О.А., Новосельская О.А., Минайло И.И.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Dziemeshka P., Hizemava V., Navaselskaya A., Minaila I.
N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Факторы прогноза общей выживаемости после стереотаксической радиохирουργии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Predictive Factors of Overall Survival after Stereotactic
Radiosurgery in Patients with Metastatic Brain Lesions

Резюме

Цель. Изучить показатели и факторы прогноза общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после проведения стереотаксической радиохирουργии (СРХ) в самостоятельном варианте.

Материалы и методы. Проанализированы результаты СРХ 243 пациентов, имеющих от 1 до 10 метастазов в головном мозге диаметром не более 3 см. Все пациенты имели статус по шкале Карновского не менее 70%, не имели экстракраниального прогрессирования, либо имелись резервы системного лечения. Изучены показатели ОВ, определены прогностические факторы после проведения СРХ.

Результаты. Медиана ОВ в общей когорте составила 12,2 месяца. Наилучшие показатели ОВ получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 18,3 месяца) и рака молочной железы (медиана ОВ 16,3 месяца). Медианы ОВ пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями составили 9,1, 10,4 и 7,6 месяца соответственно. Выявлены статистически значимые различия в показателе ОВ у пациентов с единичным и одиночными метастазами по сравнению с подгруппой пациентов с множественными очагами (медианы ОВ составили соответственно 13,0 месяца, 13,4 месяца, 7,3 месяца). Медиана ОВ при однократном сеансе СРХ составила 9,9 месяца, при 2 сеансах – 19,7 месяца, а при 3 и более сеансах достигнута не была. Независимыми факторами, влиявшими на показатели ОВ, являлись: источник метастазирования, число метастазов и факт проведения повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании.

Выводы. Проведение СРХ при метастазах в головном мозге обеспечивает удовлетворительные показатели ОВ у пациентов с хорошим функциональным статусом и контролируемым экстракраниальным процессом. Наилучшие показатели достигаются у пациентов с метастазами рака почки и молочной железы и ограниченным метастатическим поражением.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, радиохирουργия, общая выживаемость.

Abstract

Purpose. To study the indicators and predictors of overall survival (OS) in patients with metastatic brain lesions after performing stereotactic radiosurgery (SRS) as an independent option.

Materials and methods. The results of SRS in 243 patients with 1 to 10 metastases in the brain with the diameter of not more than 3 cm were analyzed. All patients had the Karnofsky status of at least 70%, no extracranial progression, or the reserves of systemic treatment. The OS parameters were studied and the prognostic factors after SRS were determined.

Results. The median of OS in the total cohort was 12.2 months. The best OS indicators were obtained in patients with metastases of kidney cancer (median of OS – 18.3 months) and breast cancer (median of OS – 16.3 months). Median of OS in patients with melanoma, lung cancer, and other tumors was 9.1, 10.4, and 7.6 months, respectively. Statistically significant differences of OS were revealed in patients with single and solitary metastases if compared to the subgroup of patients with multiple foci (medians of OS were 13.0 months, 13.4 months, 7.3 months, respectively). The median of OS with a single SRS session was 9.9 months, with 2 sessions – 19.7 months, and with 3 or more sessions, it was not achieved. The independent factors that influenced the OS indicators were the following: the source of metastasis, the number of metastases, and the fact of repeated sessions of SRS with intracranial progression.

Conclusion. SRS for brain metastases provides satisfactory OS values in patients with good functional status and controlled extracranial process. The best performance is achieved in patients with metastatic renal and breast cancer and limited metastatic lesion.

Keywords: metastatic brain lesion, radiosurgery, overall survival.

■ ВВЕДЕНИЕ

В связи с совершенствованием методов диагностики и улучшением качества противоопухолевой терапии увеличивается продолжительность жизни онкологических пациентов и, как следствие, возрастает частота регистрации метастазов в головном мозге. По данным различных исследований, интракраниальное метастатическое поражение выявляется более чем у 10–20% пациентов с распространенным онкологическим процессом и является одной из основных причин их смерти [1].

Большинство существующих в настоящее время противоопухолевых лекарственных препаратов в данном случае малоэффективны, а хирургическое удаление далеко не всегда возможно в связи с расположением очагов в неоперабельных зонах, распространенностью метастатического процесса либо высоким риском анестезиологического пособия. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) остается стандартом лечения при противопоказаниях к хирургическому лечению, а также при множественном метастатическом поражении. Этот метод обеспечивает медиану ОВ в среднем около 4 месяцев [2, 3]. При этом качество жизни пациентов, прошедших ОВГМ, во многих случаях снижается в связи с развитием нейрокогнитивных нарушений.

В последнее время все большую значимость в лечении метастатического поражения головного мозга приобретает СРХ в связи с высоким уровнем локального контроля и низким процентом осложнений. Она применяется в самостоятельном варианте при лечении небольших

по объему очагов, в том числе и расположенных в функционально значимых областях мозга, недоступных для хирургического вмешательства. Существенным преимуществом является более низкая частота когнитивных нарушений после проведения радиохирургии в сравнении с ОВГМ [4, 5].

Данные литературы демонстрируют положительное влияние радиохирургического лечения на продолжительность жизни пациентов. Доказано, что такие прогностические факторы, как хороший функциональный статус, отсутствие экстракраниальных метастазов и контролируемый первичный очаг, всегда являются предикторами лучшей выживаемости [3, 6]. Имеются различные данные о влиянии на ОВ возраста, характера первичного очага, общего объема метастазов и других факторов [7]. В литературе имеются сообщения, свидетельствующие о лучшем прогнозе у пациентов с ограниченным метастатическим поражением [8, 9]. Однако другие работы демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в медиане ОВ в группах пациентов с хорошим функциональным статусом с единичными и множественными метастазами в головном мозге [10, 11].

Применение повторных сеансов СРХ при возникновении дистантных и локальных интракраниальных рецидивов, по данным ряда исследований, является безопасным и эффективным методом. Это дает возможность отсрочить проведение ОВГМ или избежать его и способствует увеличению ОВ пациентов [12, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей общей выживаемости у пациентов, подвергнутых СРХ на аппарате «Гамма-нож» в самостоятельном варианте, а также анализ влияния на ОВ различных прогностических факторов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для анализа послужили данные 243 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым была проведена интракраниальная СРХ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2017 по 2020 г. В исследование включались пациенты, подвергнутые СРХ в самостоятельном варианте. Критериями включения в исследование являлись:

- число выявленных очагов – не более 10, максимальный размер очага – не более 3 см в диаметре;
- функциональный статус по шкале Карновского – не менее 70%;
- отсутствие экстракраниальных метастазов либо наличие резервов системной терапии при экстракраниальном метастатическом процессе.

В исследование не включались пациенты, которым ранее было проведено облучение всего головного мозга.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Радиохирургическое лечение осуществлялось на аппарате «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Sweden). Всем пациентам выполнялась фиксация стереотаксической рамы под местной анестезией, проводилась топометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого

Таблица 1
Общая характеристика пациентов

Table 1
General characteristics of patients

Показатель / Indicator	Значение / Value
Число пациентов / Number of patients	243
Пол / Sex	
Мужской, абс. (%) / M	124 (51%)
Женский, абс. (%) / F	119 (49%)
Медиана возраста (разброс значений), годы / Median of age (range of values), years	55 (22–85)
≤65, абс. (%)	177 (72,8%)
>65, абс. (%)	66 (27,2%)
Первичный источник / Primary source:	
Рак легкого, абс. (%) / Lung	52 (21,4%)
Рак молочной железы, абс. (%) / Breast	44 (18,1%)
Рак почки, абс. (%) / Kidney	62 (25,5%)
Меланома, абс. (%) / Melanoma	46 (18,9%)
Другие, абс. (%) / Other	39 (16%)
В том числе, абс. / Including:	
колоректальный рак / colorectal	9
рак желудка / gastric	4
рак шейки и тела матки, рак яичников / cervix and body of the uterus, ovarian	10
саркомы / sarcoma	5
хорионкарцинома, эмбриональный рак / chorionic carcinoma, embryonic	2
рак щитовидной железы / thyroid	2
рак мочевого пузыря / bladder	3
мезотелиома, перитонеальная карцинома / mesothelioma, peritoneal carcinoma	2
рак печени / liver	1
первичный очаг не установлен / the primary focus is not established	1
Число метастазов на момент первого сеанса радиохирургии у одного пациента / The number of metastases at the time of the first session of radiosurgery in one patient:	
Медиана / Median	2
1 (единственный), абс. (%)	109 (44,9%)
2–3 (одиночные), абс. (%)	89 (36,6%)
4–10 (множественные), абс. (%) / multiple	45 (18,5%)
ОВГМ после СРХ не проводилось, абс. (%) / WBRT after SRS was not carried out	215 (89%)
ОВГМ после СРХ проводилось, абс. (%) / WBRT after SRS was carried out	28 (11%)
Число сеансов СРХ / Number of SRS sessions	
1, абс. (%)	181 (73,7%)
2, абс. (%)	42 (17,7%)
3–7, абс. (%)	20 (8,6%)

разрешения с шагом сканирования 1 мм в режиме T1-взвешенных изображений с контрастным усилением двойной дозой препаратов гадолиния (двойное контрастирование). В некоторых случаях для получения дополнительной информации применялись другие режимы МРТ, а также компьютерная томография. Для планирования использовалась программа GammaPlan (версия 10.1).

Мишенью для СРХ являлись очаги патологического накопления контрастного вещества. Краевая доза, подведенная на мишень, составляла 15–24 Гр. При выборе подводимой на очаг дозы руководствовались рекомендациями RTOG 90-05 [14], учитывая объем мозга, получившего дозу 12 Гр (не более 10 см³):

- при размере метастаза до 1 см в диаметре предписанная краевая доза составляла 20–24 Гр;
- при размере метастаза 2–3 см в диаметре предписанная краевая доза составляла 18–19 Гр;
- при метастазах в стволе головного мозга предписанная краевая доза составляла 15–18 Гр.

Наблюдение за пациентами включало проведение контрольных МРТ головного мозга с интервалами 3 месяца, при выявлении дальнейшего интракраниального прогрессирования (дистантного и локально-го) рассматривался вопрос о следующих вариантах лечения:

- хирургическое лечение (при крупных единичных метастазах, доступных хирургическому лечению, и отсутствии противопоказаний к анестезиологическому пособию);
- повторная радиохирургия (при общем удовлетворительном состоянии пациента и наличии резерва для повторного стереотаксического облучения);
- ОВГМ (при противопоказаниях к хирургическому лечению и исчерпанных возможностях проведения СРХ);
- симптоматическая терапия (при дальнейшей непереносимости специального лечения).

Облучение в виде одного сеанса СРХ было проведено у 179 (73,7%) пациентов, 2 сеанса – у 42 (17,7%), 3–7 сеансов СРХ были выполнены в 20 (8,6%) случаях. «Спасительное» ОВГМ было проведено у 56 (23,0%) человек.

За начало наблюдения принималась дата первого сеанса СРХ, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины. Оценка ОВ была проведена с применением метода Каплана – Мейера, оценка статистических различий проводилась с помощью logrank-теста. Данные пациентов, которые были живы на момент анализа, рассматривались как цензурированные.

Для оценки потенциального влияния различных факторов на ОВ выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$). Для изученных факторов вычислены относительный риск (ОР), его 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость (p_{cox}).

Для статистического анализа использован программный комплекс STATISTICA, version 10 (StatSoft Inc., 2002).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения после проведения первого сеанса СРХ составила 20,7 месяца. Медиана ОВ в общей когорте составила 12,2 месяца, 1-летняя, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ и $25,9 \pm 3,9\%$ соответственно.

При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов выступали: пол, возраст пациентов, первичный источник метастазов, число облученных очагов при первой СРХ, число сеансов СРХ, проведение «спасительного» ОВГМ.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа между переменными.

Таблица 2

Однофакторный анализ между переменными в предсказании ОБ после CPX

Table 2

Univariate analysis between variables in predicting OS after SRS

Переменные / Variables	Медиана ОБ, мес. / Median of OS, months	P _{Cox}
Пол / Sex: мужской / M женский / F	10,6 14,3	0,07
Возраст (годы) / Age (years): ≤65 >65	14,3 9,6	0,005
Первичный источник / Primary cancer: рак почки / kidney рак молочной железы / breast рак легкого / lung меланома / melanoma другие / other	18,3 16,3 10,4 9,1 7,6	0,004
Число облученных метастазов во время первого сеанса CPX / Number of irradiated metastases during the first session of SRS: 1 2–3 4–10	13,0 13,4 7,3	0,03
Число сеансов CPX / Number of SRS sessions: 1 2 3–7	9,9 19,7 не достигнута	0,001
ОБГМ после CPX не проводилось / WBRT after SRS was not carried out ОБГМ после CPX проводилось / WBRT after SRS was carried out	12,1 14,1	0,9

Как следует из представленных данных, в однофакторном анализе все анализируемые показатели, за исключением пола и ОБГМ, продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с ОБ пациентов.

Переменные с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$) включены в многофакторный анализ (метод принудительного включения переменных в модель) (табл. 3).

Как видно из представленных данных, в многофакторном анализе статистически значимое влияние на риск смерти оказывали такие показатели, как источник метастазирования, число метастазов при первой CPX и факт проведения повторных сеансов радиохирургии при дальнейшем прогрессировании.

Графики кривых ОБ, полученных по методу Каплана – Мейера в зависимости от источника метастазирования, представлены на рис. 1.

Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОБ 18,3 месяца, 1-летняя и 3-летняя выживаемость – $67,9 \pm 6,3\%$ и $30,1 \pm 7,4\%$ соответственно) и рака молочной железы (медиана ОБ 16,3 месяца, 1-летняя и 3-летняя выживаемость – $55,2 \pm 8,0\%$ и $43,4 \pm 8,2\%$ соответственно), причем при проведении попарного сравнения статистически значимая разница отсутствовала ($p = 0,8$).

Таблица 3

Многофакторный анализ переменных

Table 3

Multivariate analysis of variables

Переменные / Variables	Результаты регрессионного анализа / Regression Analysis Results		
	ОР	95% ДИ	уровень значимости (p _{Сох})
Пол / sex: «мужской» против «женский» / «М» versus «F»	1,4	0,6–2,0	0,07
Возраст (годы) / Age (years): ≤65 против >65 / ≤65 versus >65	1,4	0,5–2,1	0,1
Первичный источник / Primary source: рак почки / kidney рак молочной железы / breast рак легкого / lung меланома / melanoma другие / other	1 1,1 1,3 2,2 2,0	– 0,9–2,0 0,8–2,2 1,3–3,6 1,2–3,5	0,01
Число облученных метастазов во время первого сеанса CPX / Number of irradiated metastases during the first session of SRS: 1 2–3 4–10	1 1,3 2,0	– 0,8–1,9 1,3–3,1	0,02
Число сеансов CPX / Number of SRS sessions: 1 2 3–7	1 0,4 0,2	– 0,3–0,7 0,1–2,4	0,001

Рис. 1. Зависимость ОВ от источника метастазирования

Fig. 1. Dependence of OS on the primary cancer

Медианы выживаемости пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями составили 9,1, 10,4 и 7,6 месяца соответственно (1-летняя и 3-летняя выживаемость соответственно $39,5 \pm 7,9\%$ и $17,0 \pm 7,8\%$; $44,5 \pm 7,8\%$ и $17,4 \pm 7,7\%$; $41,5 \pm 8,2\%$ и $17,1 \pm 9,0\%$), также статистически значимо друг от друга не отличаясь ($p < 0,1$).

Согласно полученным данным, ОВ пациентов с единичным метастазом и одиночными метастазами (2–3) статистически значимо между собой не различалась (медианы, 1-летняя и 3-летняя ОВ составили соответственно 13,0 месяца, $56,0 \pm 5,2\%$ и $31,1 \pm 5,7\%$; 13,4 месяца, $53,1 \pm 5,6\%$ и $30,8 \pm 6,2\%$, $p = 0,07$), при этом получена статистически значимая разница в показателе по сравнению с подгруппой пациентов с множественным поражением головного мозга (медиана, 1-летняя и 3-летняя ОВ составили соответственно 7,3 месяца, $35,8 \pm 5,5\%$ и $14,0 \pm 7,3\%$; $p_{\text{единичный против множественных}} = 0,01$; $p_{\text{одиночные против множественных}} = 0,03$) (рис. 2).

Отдельно были проанализированы результаты лучевого лечения в зависимости от числа проведенных сеансов СРХ. Согласно полученным данным, ОВ в значительной мере коррелировала с возможностью продолжать выполнение повторных курсов радиохирургии при раннем выявлении интракраниального прогрессирования и возможностью продолжения системной терапии, в частности, в случаях проведения трех и более сеансов СРХ (медиана не достигнута, 1-летняя и 3-летняя выживаемость – $94,7 \pm 5,1\%$ и $55,7 \pm 15,5\%$ соответственно) (рис. 3).

Рис. 2. ОВ в зависимости от числа облученных метастазов

Fig. 2. OS depending on the number of irradiated metastases

Рис. 3. ОВ в зависимости от числа сеансов СРХ

Fig. 3. OS depending on the number of SRS sessions

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ свидетельствует об эффективности СРХ в самостоятельном варианте при лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Полученные данные относительно показателей общей выживаемости и факторов прогноза сопоставимы с данными литературы, однако имеются некоторые особенности, связанные, предположительно, как с ретроспективным характером исследования и структурой анализируемой группы пациентов, так и с возможностями системной лекарственной терапии.

Медиана ОВ в общей когорте составляет 12,2 месяца и аналогична имеющимся в литературе данным. Вместе с этим многие исследования демонстрируют лучшую выживаемость (медиана ОВ около 14–16 месяцев) после СРХ в самостоятельном варианте у пациентов с метастазами рака молочной железы [9, 18]. В нашем исследовании высокая медиана выживаемости была достигнута у пациентов с метастазами рака почки (18,3 месяца) и метастазами рака молочной железы (16,3 месяца). При метастазах рака легкого и меланомы медиана ОВ составила 10,4 и 9,1 месяца соответственно.

Крупное проспективное исследование, опубликованное в 2014 г. Masaaki Yamamoto et al. (JLKG 0901) [15], продемонстрировало лучшие показатели ОВ у компенсированных пациентов с единственным

метастазом в головном мозге, однако не обнаружило различий между группами пациентов с 2–4 и 5–10 очагами, что позволило расценивать СРХ в самостоятельном варианте как перспективный вариант лечения пациентов с множественными метастазами. Некоторые другие исследования, например работа С.М. Банова и др. [16], выявили различия в ОВ между группами пациентов с 1 очагом, 2–4 и 5–10 очагами и обозначили число метастазов в головном мозге как статистически значимый фактор прогноза ОВ.

В нашем исследовании при анализе влияния на прогноз числа метастатических очагов в головном мозге получена лучшая медиана ОВ в группах пациентов с 1 метастазом на момент первой радиохирургии (медиана ОВ – 13,0 месяца) и 2–3 метастазами (медиана ОВ – 13,4 месяца, различия статистически незначимы). Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между данным показателем в этих группах и в группе пациентов с 4–10 метастазами, где медиана составила 7,3 месяца. Однако и в этой группе ОВ была выше, чем при проведении ОВГМ в самостоятельном варианте [2, 3]. Это подтверждает актуальность радиохирургического лечения при множественном метастатическом поражении головного мозга.

При возникновении интракраниальной прогрессии (дистантной и локальной) ОВГМ проводилось только при наличии лептоменингеального распространения и невозможности провести хирургическое или радиохирургическое лечение. Если было возможно, проводились повторные сеансы СРХ (от 2 до 7). Наше исследование подтвердило литературные данные [12, 13] о целесообразности этого метода при лечении внутричерепных рецидивов. Так, медиана ОВ при однократном сеансе СРХ составила 9,9 месяца, при 2 сеансах – 19,7 месяца, а при 3 и более сеансах на момент проведения анализа достигнута не была.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведение стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга характеризуется относительно удовлетворительными результатами: медиана ОВ в общей когорте составила 12,2 месяца, 1-летняя, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ и $25,9 \pm 3,9\%$ соответственно.
2. По данным мультифакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, независимыми факторами, влиявшими на показатель ОВ, являлись: источник метастазирования ($p_{\text{Cox}} = 0,01$), число метастазов при первой СРХ ($p_{\text{Cox}} = 0,02$) и факт проведения повторных сеансов радиохирургии при дальнейшем прогрессировании ($p_{\text{Cox}} = 0,02$).
3. Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 18,3 месяца, 1-летняя и 3-летняя выживаемость – $67,9 \pm 6,3\%$ и $30,1 \pm 7,4\%$ соответственно) и рака молочной железы (медиана ОВ 16,3 месяца, 1-летняя и 3-летняя выживаемость – $55,2 \pm 8,0\%$ и $43,4 \pm 8,2\%$ соответственно), причем при проведении попарного сравнения статистически значимая разница отсутствовала ($p = 0,8$).

Медианы выживаемости пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями составили 9,1, 10,4 и 7,6 месяца соответственно

(1-летняя и 3-летняя выживаемость соответственно $39,5 \pm 7,9\%$ и $17,0 \pm 7,8\%$; $44,5 \pm 7,8\%$ и $17,4 \pm 7,7\%$; $41,5 \pm 8,2\%$ и $17,1 \pm 9,0\%$), также статистически значимо друг от друга не отличаясь ($p < 0,1$).

4. ОВ пациентов с единичным метастазом и одиночными метастазами (2–3) статистически значимо между собой не различалась (медианы, 1-летняя и 3-летняя ОВ составили соответственно 13,0 месяца, $56,0 \pm 5,2\%$ и $31,1 \pm 5,7\%$; 13,4 месяца, $53,1 \pm 5,6\%$ и $30,8 \pm 6,2\%$, $p = 0,07$), при этом получена статистически значимая разница в показателе по сравнению с подгруппой пациентов с множественным поражением головного мозга (медиана, 1-летняя и 3-летняя ОВ составили соответственно 7,3 месяца, $35,8 \pm 5,5\%$ и $14,0 \pm 7,3\%$; $p_{\text{единичный против множественных}} = 0,01$, $p_{\text{одиночные против множественных}} = 0,03$).

5. Проведение повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании позволяет значительно продлить жизнь пациентов с удовлетворительным общим статусом и возможностью продолжать системную терапию: в случаях проведения трех и более сеансов СРХ медиана ОВ не достигнута, 1-летняя и 3-летняя выживаемость составили $94,7 \pm 5,1\%$ и $55,7 \pm 15,5\%$ соответственно.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста – Демешко П.Д.; обработка материала, написание текста – Гиземова О.А.; сбор материала – Новосельская О.А.; редактирование – Минайло И.И.

Authors' contribution: research concept and design, material processing, text writing – Demeshko P.; material processing, text writing – Gizemova O.; collection of material – Novoselskaya O.; editing – Minajlo I.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vignea F.D., Lai P., Sawaya R.E. (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.*, vol. 22, no 14, pp. 2865–2872.
2. Khuntia D., Brown P., Li J. (2006) Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol.*, vol. 24, no 8, pp. 1295–1304.
3. Gaspar L., Scott C., Rotman M. (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 37, no 4, pp. 745–751.
4. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. (2017) 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.*, vol. 18, no 8, pp. 1049–1060.
5. Yamamoto M., Serizawa T., Higuchi Y. (2017) Multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901 study update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 99, no 1, pp. 31–40.
6. Lorenzoni J., Devriendt D., Massager N. (2004) Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 60, no 1, pp. 218–224.
7. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D. (2012) Summary report on the Graded Prognostic Assessment (GPA): An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.*, vol. 30, no 4, pp. 419–425.
8. Golanov A.V., Banov S.M., Vetlova E.R. (2015) Radiohirurgicheskoe lechenie metastazov v golovnoj mozg. Rezul'taty odnocentrovogo retrospektivnogo issledovaniya [Radiosurgical treatment of brain metastases. Results of a single-center retrospective research]. *Zlочкиshchestvennyye opuholi*, vol. 4, no 2, pp. 58–65.
9. Golden D.W., Lamborn K.R., McDermott M.W. (2008) Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg.*, vol. 109, pp. 77–86.
10. Karlsson B., Hanssens P., Wolff R. (2009) Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.*, vol. 111, no 3, pp. 449–457.

11. Serizawa T., Hirai T., Nagano O. (2010) Gamma knife surgery for 1–10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLGK0901) inclusion criteria. *Journal of neuro-oncology*, vol. 98, no 2, pp. 163–167.
12. McKay W.H., McTyre E.R., Okoukoni C. (2017) Repeat stereotactic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent brain metastases previously treated with radiosurgery. *J Neurosurg.*, vol. 127, no 1, pp. 148–156.
13. Fritz C., Borsky K., Stark L.S. (2018) Repeated courses of radiosurgery for new brain metastases to defer whole-brain radiotherapy: feasibility and outcome with validation of the new prognostic metric brain metastasis velocity. *Front Oncol.*, vol. 8, p. 551.
14. Shaw E., Scott C., Souhami L. (2000) 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.*, vol. 47, no 2, pp. 291–298.
15. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. (2014) Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901). *Lancet Oncol.*, vol. 15, no 4, pp. 387–395.
16. Banov S.M., Golanov A.V., Ilyalov S.R. (2017) Rezul'taty radiohirurgicheskogo i lekarstvennogo lecheniya pacientov s metastazami v golovnoj mozg [Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases]. *Opuholi golovy i shei*, vol. 7, no 3, pp. 19–30.
17. Sperduto P.W., Mesko S., Li J. (2020) Survival in patients with brain metastases: summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient. *J Clin Oncol.*, vol. 38, no 32, pp. 3773–3784.

Подана/Submitted: 05.08.2021

Принята/Accepted: 19.09.2021

Контакты/Contacts: gizemova@mail.ru