

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.66>

## Результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами

А.Г. Чиж, П.Д. Демешко, О.А. Гиземова

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 66-77.

## The outcomes of treating patients with resectable brain metastases

A.G. Chyzh, P.D. Dziameshka, V.A. Hizemava

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):66-77.

---

### Резюме.

Цель – изучить эффективность лечения резектабельных метастазов головного мозга на крупной когорте пациентов и оценить частоту осложнений после проведенного лечения.

Материал и методы. Проанализированы данные литературы, посвящённые лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга, а также собственный опыт. В исследование включены 124 пациента с интракраниальными метастазами различных первичных опухолей, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова с 2011 по 2018 гг. Всем пациентам проведена хирургическая резекция метастазов, а в послеоперационном периоде, при радиочувствительных опухолях, использовалась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на весь головной мозг. Изучены показатели общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной инцидентности (КИ) локального рецидива. Определена частота осложнений лечения.

Результаты. Медиана наблюдения за пациентами составила 48,6 месяца. Кумулятивная инцидентность локальных рецидивов в сроки 6, 12 и 24 месяца в исследуемой группе составила  $23,5\% \pm 3,9\%$ ,  $39,8\% \pm 4,7\%$  и  $48,5\% \pm 5,1\%$ . Медиана времени появления рецидива - 5,1 месяца. Лептоменингеальная диссеминация выявлена у 10 пациентов (8,1%).

Медиана ОВ составила 17,1 месяца. Наилучшие показатели ОВ получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 23,9 месяца). Медианы ОВ пациентов с немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой и другими опухолями составили 18,8, 20,5, 10,7 и 14,0 месяцев соответственно. Осложнения лечения зафиксированы у 13 человек (10,5% случаев), все менее III степени тяжести по классификации Clavien - Dindo.

Заключение. В работе на крупной выборке продемонстрированы результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами. При применении стандартного подхода (комбинация хирургической резекции и ДЛТ на весь головной мозг) достигнуты относительно удовлетворительные показатели ОВ. В то же время данное лечение сопряжено с высоким риском когнитивно-мнестических нарушений и низким уровнем локального контроля. В связи с этим актуальным является поиск альтернативных способов комбинированной терапии интракраниальных метастазов.

*Ключевые слова:* интракраниальные метастазы, хирургическая резекция, комбинированная терапия, лучевая терапия.

### Abstract.

Objectives. To study the effectiveness of resectable brain metastases treatment in a large cohort of patients and to evaluate the complications rate after it.

Material and methods. We have analysed publications dedicated to brain metastases therapy and our own experience in N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. We included in our study 124 patients for whom surgical resection was performed during the period from 2011 to 2018. Adjuvant whole brain radiation therapy was used for radiosensitive tumors. The indices of overall survival (OS) and cumulative incidence of local recurrence were assessed. Treatment complications rate was studied as well.

---

Results. Median duration of the patients' follow-up was 48.6 months. Cumulative incidence of local recurrences in the studied group for 6, 12 and 24 months was 23.5%±3.9%, 39.8%±4.7% and 48.5%±5.1%. Median time of local recurrence appearance made up 5.1 months. Leptomeningeal dissemination was revealed in 10 patients (8.1%).

Median OS for the entire cohort was 17.1 months. The highest levels of OS were achieved in patients with renal cancer (median OS – 23.9 months). In patients with non-small cell lung cancer, breast cancer, melanoma and other tumor medians of OS made up 18.8, 20.5, 10.7 and 14.0 months, accordingly. Complications rate was 10.5% (13 patients), all complications observed were less than grade 3 according to the Clavien - Dindo classification.

Conclusions. The results of therapy for resectable brain metastases in a large cohort of patients have been demonstrated. Relatively good OS indices were achieved after standard combined therapy (surgical resection and whole brain radiation therapy). At the same time such therapy is associated with a high risk of cognitive-mnemonic functions disturbances and low rate of local control. For these reasons it's important to search for alternative variants of combined therapy for brain metastases.

*Keywords: cerebral metastases, surgical resection, combined therapy, radiation therapy.*

## Введение

Метастазы являются самыми распространёнными внутричерепными опухолями. При этом точная оценка заболеваемости затруднена ввиду отсутствия отдельного учёта данной патологии, а также разнообразия клинических проявлений метастатического поражения головного мозга (МППГМ). В РБ отдельный статистический анализ частоты МППГМ на сегодняшний день не ведётся. В РФ частота церебрального метастазирования оценивается в 45,8 новых случаев на 100 тысяч населения ежегодно, в США – около 60 человек на 100 тысяч населения [1-5]. Учитывая разную заболеваемость первичными опухолями и разную степень нейротропизма, в клинической практике наиболее часто встречаются метастазы немелкоклеточного рака легкого, молочной железы и меланомы.

В последние десятилетия наблюдается увеличение частоты выявления церебральных метастазов, что связано как с широкой доступностью нейровизуализации, так и с достижениями в системном лечении экстракраниального опухолевого процесса [4]. По данным Smedby K.E. et al [2], частота выявления МППГМ удвоилась за 20-летний период с 7 до 14 пациентов на 100000.

Наиболее часто МППГМ развивается в возрастной популяции 50-70 лет [6]. Среди молодых наиболее подвержены развитию метастазов пациенты, страдающие трипл-негативным и HER2 позитивным раком молочной железы [7-10]. Установлено, что у 46-53% таких пациентов возникают метастазы в головном мозге [11-13].

Метастатическое поражение головного мозга может быть представлено как в виде одной опухоли (37-50% случаев), так и в виде множествен-

ного процесса (50-63%) [1, 14]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости одиночных метастазов при раке молочной железы, почки, простаты и матки. Хориокарцинома и меланома чаще сопровождаются множественными метастазами в ЦНС [15].

Развитие МППГМ связано с высокой заболеваемостью и смертностью. При проведении специального лечения общая выживаемость (ОВ) пациентов по данным исследований на больших выборках (около 2000 пациентов) составила 136 и 195 дней [15, 16]. Относительно высокая ОВ характерна только для небольшой части пациентов – более 5 лет у 2,9% и более 10 лет у 1,2% [15].

Для формирования оптимального подхода к лечению пациентов с МППГМ необходимо определение прогностических факторов заболевания, которые влияют на ОВ пациентов. С этой целью используются различные функциональные шкалы прогноза (RPA, GPA, DS-GPA) [17]. Использование указанных индексов имеет ряд ограничений, что связано с отсутствием учёта неврологического статуса и анатомо-функциональных характеристик метастаза в головном мозге. При этом неврологический дефицит, отрицательно влияющий на качество жизни, имеется у 90% пациентов с метастазами в головном мозге [18].

Важной проблемой является выбор критериев эффективности терапии. Учитывая, что значимое количество пациентов с пролеченными метастазами в головном мозге умирают от системного прогрессирования опухолевого процесса, использование такого показателя, как ОВ не полностью отражает успех лечения метастазов в головном мозге. В связи с этим были предложены

критерии RANO-ВМ, требующие валидации в будущих исследованиях [19].

Другой проблемой является включение в протоколы и клинические исследования пациентов с множественными гистологическими вариантами первичных опухолей. Объясняется это сложившейся практикой отождествления разных по происхождению метастазов, локализованных в ЦНС. В то же время, гистологическая принадлежность метастаза важна для разработки плана лечения, так как разные церебральные метастазы по-разному отвечают на радиационное и химиотерапевтическое воздействия. Например, метастазы саркомы, рака почки и меланомы относительно резистентны к облучению всего головного мозга (ОВГМ), но при этом чувствительны к стереотаксической радиохирургии (СРХ).

При прогнозировании течения МПГМ важно выделение двух условных вариантов неблагоприятного исхода, таких как смерть от системных проявлений опухолевого процесса и смерть от неврологических осложнений, обусловленных метастазом в головном мозге. Установлено, что смерть от неврологических осложнений происходит примерно в 52% случаев [20, 21].

Таким образом, значительная гетерогенность популяции пациентов с МПГМ обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к лечению с использованием данных современных исследований. Выбор более агрессивной тактики оправдан при доминантном поражении ЦНС, а для достижения наилучших результатов и обеспечения максимальной продолжительности жизни пациентов с МПГМ требуется комбинация методов (хирургия, СРХ, ОВГМ, системная терапия).

Целью данной работы явилось изучение эффективности лечения резектабельных метастазов головного мозга на крупной когорте пациентов и оценка частоты осложнений после проведенного лечения.

## Материал и методы

Материалом для ретроспективного исследования послужили данные 124 пациентов, оперированных в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период с 2011 по 2018 гг. по поводу метастатического поражения головного мозга. Общее число метастазов в головном мозге на момент первой операции у одного пациента не превышало 3, не имелось экстракраниальной прогрессии (отсутствовало экстракраниальное поражение либо

имелись резервы системной терапии). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем пациентам исследуемой когорты проведена хирургическая резекция одного или более метастазов в головном мозге с использованием стандартной микрохирургической техники. Для планирования доступа применялась нейронавигационная станция. При наличии технической возможности удаление метастаза проводилось единым блоком, однако в ряде случаев (отсутствие чётких границ, мягкая консистенция и большие размеры метастаза) моноблочное удаление было невозможно и опухоль фрагментировалась либо использовался ультразвуковой диссектор-аспиратор. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, выполнялась МР-трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг.

При развитии локального рецидива и появлении новых метастазов пациентам проводилось повторное оперативное вмешательство (29 случаев, 23,4% от всех пациентов), использовалась СРХ (22 случая, 17,7% от всех пациентов) либо комбинация методов. «Спасительное» ОВГМ применялось у 19 пациентов (15,3%) при вторичном лептоменингеальном поражении и невозможности проведения локальных методов лечения.

За начало наблюдения принималась дата первой операции, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины. Оценка ОВ была проведена с применением метода Каплана-Мейера, оценка статистических различий проводилась с помощью log-rank теста. Данные пациентов, которые были живы на момент анализа, рассматривались как цензурированные. Для статистического анализа использован программный комплекс SPSS Statistics версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Чикаго, Иллинойс, США).

## Результаты

Локальные рецидивы после хирургической резекции развились в 43,5% случаев (54 пациента), лептоменингеальное прогрессирование – в 8,1% случаев (10 пациентов). Появление новых паренхиматозных метастазов в головном мозге отмечено у 30,6% (38 пациентов). Таким образом, общая доля пациентов с прогрессированием процесса в головном мозге после проведения первичного лечения составила 58,9%.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов	124
Пол:	
Мужской, абс. (%)	64 (51,6%)
Женский, абс. (%)	60 (48,4%)
Медиана возраста (разброс значений), годы	57 (37-83)
<65, абс. (%)	85 (68,5%)
≥65, абс. (%)	39 (31,5%)
Локализация первичной опухоли:	
Рак легкого немелкоклеточный, абс.	31 (25,0%)
Рак молочной железы, абс. (%)	35 (28,2%)
Рак почки, абс. (%)	20 (16,1%)
Меланома, абс. (%)	10 (8,1%)
Другие, абс. (%)	28 (22,6%)
В том числе, абс.	
Колоректальный рак	9
Рак желудка и пищевода	2
Рак шейки и тела матки, рак яичников	6
Саркомы	3
Мелкоклеточный рак лёгкого	5
Рак надпочечника	1
Первичный очаг не установлен	2
Число метастазов на момент первой операции у одного пациента	
1, абс. (%)	105 (84,7%)
2, абс. (%)	16 (12,9%)
3, абс. (%)	3 (2,4%)
Супратенториальная локализация метастазов, абс. (%)	94 (75,8%)
Инфратенториальная локализация метастазов, абс. (%)	30 (24,2%)
Адьювантное ОВГМ после операции не проводилось, абс. (%)	56 (45,2%)
Адьювантное ОВГМ после операции проводилось, абс. (%)	68 (54,8%)
Локальные методы лечения (СРХ, повторная хирургия) не использовались, абс. (%)	73 (58,9%)
Локальные методы лечения (СРХ, повторная хирургия) использовались, абс. (%)	51 (41,1%)

Периоперационная летальность в исследуемой группе отсутствовала. Послеоперационные осложнения диагностированы у 13 пациентов (10,5% случаев), все менее III степени тяжести по классификации Clavien-Dindo. При этом некоторые осложнения имели этиологическую связь друг с другом, так в одном случае менингит был связан с эпизодом ликвореи, а кровоизлияние в полость резекции привело к развитию неврологической симптоматики. Подробная характеристика развившихся осложнений приведена в таблице 2.

Медиана ОВ в исследуемой когорте составила 17,1 месяца, 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – 67,2±4,3%, 36,9±4,4% и 29,6±4,2% соответственно. График ОВ для всей когорты пациентов представлен на рисунке 1.

Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 23,9 месяца, 1-годовалая и 3-летняя

выживаемость – 85,0±8,0% и 40,0±11,0%, соответственно), рака молочной железы (медиана ОВ 20,5 месяца, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – 73,7±7,5% и 43,1±8,6% соответственно), а также рака лёгкого (медиана ОВ 18,8 месяцев, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – 61,7±8,7% и 27,6±8,3% соответственно).

Медианы ОВ пациентов с меланомой и другими опухолями составили 10,7 и 14,0 месяцев соответственно (1-годовалая – 40,0±15,5% и 20,0±12,6% соответственно; а 3-летняя – 62,2±9,5% и 8,8±5,8). График ОВ пациентов в зависимости от первичного источника метастазирования представлен на рисунке 2.

## Обсуждение

Для достижения наилучших результатов и обеспечения максимальной продолжительности жизни пациентов с МПМ требуется комбинация методов

Таблица 2 – Послеоперационные осложнения

Осложнения	Количество пациентов
Кровоизлияние в полость резекции	6 (4,8%)
Менингит	2 (1,6%)
Ликворея	2 (1,6%)
Напряжённая ликворная киста	1 (0,8%)
Расхождение краев раны	1 (0,8%)
Грубая неврологическая симптоматика	4 (3,2%)

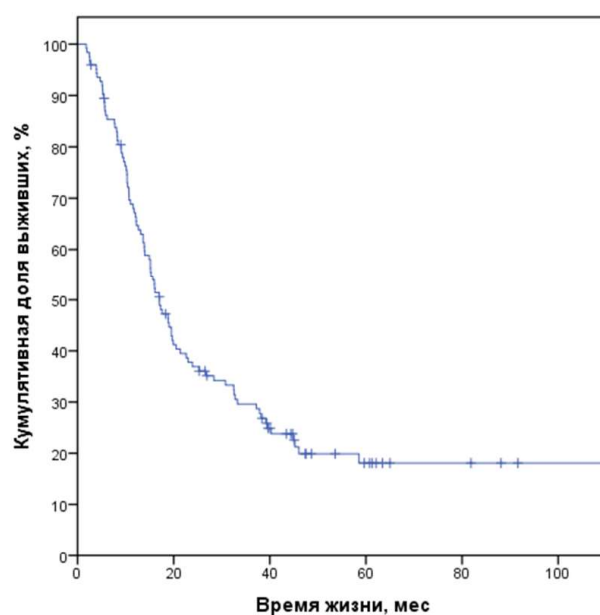


Рисунок 1 – Общая выживаемость пациентов после комбинированного лечения резектабельных интракраниальных метастазов

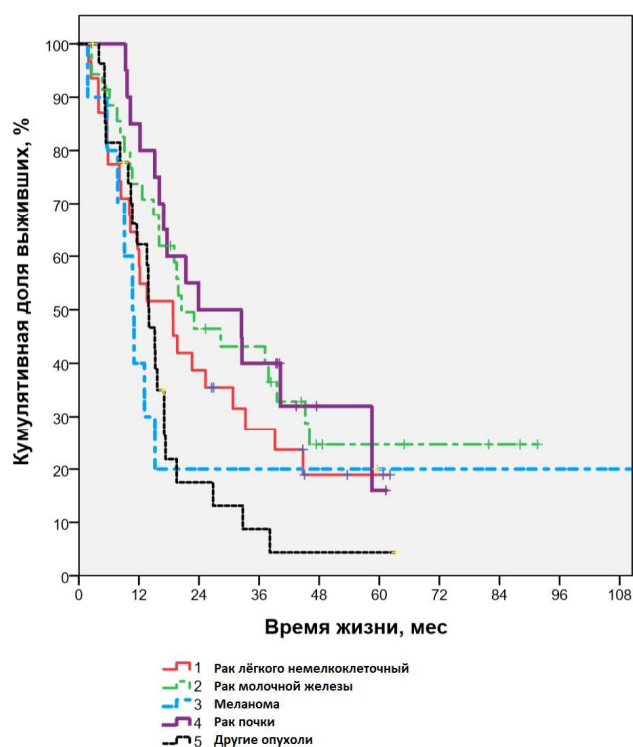


Рисунок 2 – Зависимость общей выживаемости от первичного источника метастаза

(хирургия, ОБГМ, СРХ, а также системная терапия при наличии эффективного препарата).

Эффективность каждого из этих методов, а также их комбинаций, исследовалась в большом количестве работ, но несмотря на это до сих пор существуют значительные противоречия в выборе оптимальной тактики лечения.

Хирургическая резекция обладает рядом преимуществ перед другими методами. Удаление метастаза позволяет одномоментно снизить повышенное внутричерепное давление, устранить раздражение мозговой ткани, восстановить ликвородинамику и купировать рефрактерные к консервативному лечению судорожные приступы. Только хирургическое вмешательство позволяет получить материал для гистологической верификации. При развитии неврологического дефицита и дислокационных синдромов проведение операции может рассматриваться как единственный вариант лечения.

В пользу применения комбинированного лечения метастазов (хирургическая резекция и лучевая терапия) свидетельствуют данные двух исследований 1 класса доказательности, оба с небольшим объемом испытуемых (Patchell, 1990) [22].

Необходимость хирургического лечения определяется многими факторами, одним из наиболее важных является ожидаемая продолжительность жизни с учетом активности первичного процесса. С этой целью используются прогностические шкалы (RPA, GPA, DS-GPA). Пациенты из класса RPA 1 являются хорошими кандидатами для удаления метастаза, в то же время для пациентов с прогностическим классом RPA 3 положительный эффект от операции вероятнее всего не реализуется, так как ожидаемая продолжительность жизни не превышает 3-4 месяца.

Развитие современных нейрохирургических технологий улучшило результаты оперативного лечения пациентов с МППМ [23]. Рутинное использование нейронавигации позволяет оптимизировать хирургический доступ, а также потенциально уменьшить риска неврологического дефицита и травматичность операции. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, используется нейрофизиологический мониторинг. По данным некоторых авторов эта методика позволяет добиться отличных функциональных результатов даже при проведении «супрамаргинальных резекций» [24, 25].

Описано применение флуоресцирующих маркеров при резекции метастазов. К ним отно-

сят флуоресцеин и 5-аминолевуленовую кислоту. Флуоресцеин накапливается в зонах нарушенного ГЭБ, в то время как 5-аминолевуленовая кислота обладает большей специфичностью к опухолевым клеткам [26, 27]. Однако указанные маркеры имеют низкую чувствительность к остаточным частям опухоли на фоне эффекта флуоресценции паратуморозных тканей [28].

Стоит отметить, что влияние описанных выше современных технологий на выживаемость и качество жизни остается не выясненным и требует дополнительных исследований.

Важную роль хирургическое лечение играет при наличии неврологического дефицита. Так, в исследовании P. Schodel на когорте из 206 пациентов с МППМ в 56,8% случаев отмечалось улучшение после операции. При этом корреляции с прогностическим индексом RPA не отмечено. Наибольший эффект наблюдался при наличии гемипареза и повышенного внутричерепного давления [29].

Хирургическая резекция внутричерепного метастаза в самостоятельном варианте сопряжена с высоким риском локального рецидива. Вероятность рецидива зависит от выборки пациентов, включенных в исследование, и срока наблюдения.

Так, по данным R. A. Patchell et al., частота интракраниального прогрессирования после проведения хирургической резекции без последующей лучевой терапии составила 70%, при этом локальная прогрессия наблюдалась у 46% пациентов [22]. В рандомизированном исследовании M. Kocher et al. [30] вероятность локального рецидива в группе наблюдения после макроскопически полного удаления метастаза составила 47% при сроке наблюдения 1 год и 59% при 2-летнем периоде наблюдения, а риск появления новых очагов – 42%. Подобные данные были продемонстрированы и другими исследователями [31, 32].

Важным фактором, влияющим на вероятность возникновения рецидива, являются технические аспекты проведения операции [33, 34]. Установлено, что удаление опухоли «единым блоком» имеет преимущество перед фрагментированием, что выражается в снижении частоты локальных рецидивов в 1,7 раза.

Стоит отметить, что зачастую удаление единым блоком не выполнимо в связи с консистенцией и размерами опухоли, а также ее нахождением в функционально-значимой зоне головного мозга [32]. Так, в одном ретроспективном исследовании

довании у 79,7% пациентов удаление опухоли сопровождалось её фрагментированием [35].

Развитие локальных рецидивов после хирургического лечения МПГМ можно объяснить опухолевой инфильтрацией ткани мозга, степень которой зависит от гистологического типа новообразования, достигая для агрессивных опухолей 3 мм от краев хирургического ложа [35].

Другим фактором, определяющим риск локального рецидива, является макроскопически неполная резекция метастаза. Так, при рутинном использовании послеоперационного МРТ примерно в 20% случаев выявляется остаточный компонент опухоли [36].

Важной проблемой при лечении МПГМ является поражение оболочек, возникающее после хирургической резекции. Сама по себе операция значимо повышает риск лептоменингеального метастазирования (ЛМ), что было показано на большой выборке пациентов при сравнении группы комбинированного лечения (хирургическое лечение и СРХ) и группы СРХ [37]. По данным разных авторов частота поражения оболочек при оперативном лечении без адьювантного ОВГМ составляет от 13% до 35% при среднем сроке появления 6 месяцев [38-40].

При этом выявлено статистически значимое повышение риска в случаях, когда метастазы имеют связь с ликворными пространствами (контактируют или вовлекают желудочковую систему или субарахноидальное пространство). Независимым фактором риска является хирургическая техника (отмечено повышение числа ЛМ при невозможности удаления метастаза одним блоком и использовании УЗИ-аспиратора [41]. Другими важными факторами, ассоциированными с 2-кратным увеличением риска ЛМ, являются структурные особенности самого метастаза – кистозная структура и кровоизлияние в опухоль. При комбинации указанных факторов риск ЛМ увеличивается в 4 раза [35]. Гистологическая принадлежность метастазов также определяет частоту послеоперационного ЛМ – известно, что чаще оболочки поражаются при раке молочной железы и мелкоклеточном раке лёгкого.

С целью улучшения контроля над метастатическим процессом в головном мозге после хирургического лечения используется лучевая терапия. На текущий момент стандартным видом адьювантного лечения служит ОВГМ.

Принцип использования данной комбинации заключается в предположительном воздействии

на микроскопические скопления опухолевых клеток в зоне операции и в отдаленных областях головного мозга. Необходимость применения такого подхода при ограниченном количестве метастазов исследовалась рядом авторов [30, 42, 43]. Установлено, что использование ОВГМ снижает количество локальных рецидивов и частоту появления новых метастазов. Так, R. A. Patchell et al. [42] в рандомизированном исследовании показали снижение риска локальных рецидивов до 10%, а дистантных до 14%, а M. Kocher et al. [30] – до 27% и 23%, соответственно. При этом влияния ОВГМ на ОВ и функциональный статус пациентов выявлено не было [44].

Одним из наиболее серьезных побочных эффектов ОВГМ является снижение когнитивных функций, при этом частота выявления данных нарушений зависит от применяемой методики тестирования и может достигать 85% при измерении через один год после облучения [31, 45]. Когнитивная дисфункция проявляется ослаблением кратковременной памяти и внимания, а в наиболее неблагоприятном варианте может развиваться деменция, частота которой составляет до 5% [46].

В настоящее время идёт разработка новых подходов (использование особых режимов облучения, нейропротекции) для минимизации отрицательного влияния ОВГМ. Доказан положительный эффект приёма мемантина [47] и проведения ОВГМ без вовлечения гиппокампа [48-50].

Следует учитывать, что многие из пациентов с МПГМ не доживают до поздних осложнений, развивающихся, как правило, после 6 месяцев от начала лечения.

ОВГМ до настоящего времени используется не только в качестве адьювантной терапии в послеоперационном периоде, но и в самостоятельном варианте, при множественных (>10 очагов) церебральных метастазах и очагах размером >3 см в максимальном диаметре, недоступных хирургическому вмешательству, а также при лептоменингеальной прогрессии и метастазах мелкоклеточного рака легкого [51].

Недостатки ОВГМ привели к поиску альтернативных вариантов. Применение СРХ в составе комбинированного метода является эффективной стратегией и призвано уменьшить количество побочных эффектов ОВГМ. При этом возможно использование СРХ в качестве адьювантного и неадьювантного воздействия. Эффективность данных методик в настоящее время активно исследуется.

Проведенный нами анализ подтверждает возможность достижения относительно высоких значений ОВ (медиана ОВ составила 17,1 месяца) после хирургической резекции ограниченного числа метастазов (1-3) в головном мозге, при небольшом числе осложнений (10,5%), что соответствует данным мировой литературы. Показано, что одним из основных факторов, влияющих на течение метастатического процесса в головном мозге, является тип первичной опухоли. Наиболее высокие показатели ОВ в нашем наблюдении получены при лечении метастазов рака почки (медиана ОВ 23,9 месяца).

В нашем исследовании локальные рецидивы после хирургического удаления метастаза выявлены в 48,5% случаев на сроке 24 месяца, а частота лептоменингеального прогрессирования составила 8,1% за весь период наблюдения.

Высокая частота интракраниального прогрессирования после стандартного лечения, а также неблагоприятные последствия для когнитивного статуса со снижением качества жизни пациентов, определяют необходимость поиска альтернативных методик, позволяющих улучшить интракраниальный контроль и уменьшить риск когнитивно-мнестических нарушений.

### Заключение

В работе на крупной выборке продемонстрированы результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами. При применении общепринятого лечения (комбинация хирургической резекции и облучения всего головного мозга) медиана общей выживаемости составила 17,1 месяца. В то же время такой подход сопряжен с высоким риском когнитивно-мнестических нарушений и низким уровнем локального контроля. Актуальным является поиск альтернативных способов комбинированной терапии интракраниальных метастазов.

### Литература

- Gavrilovic, I. T. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology / I. T. Gavrilovic, J. B. Posner // *J. Neurooncol.* 2005 Oct. Vol. 75, N 1. P. 5–14.
- Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006 / K. E. Smedby [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2009 Dec. Vol. 101, N 11. P. 1919–1924.
- Alexandru, D. Epidemiology of central nervous system metastases / D. Alexandru, D. A. Bota, M. T. Linskey // *Prog. Neurol. Surg.* 2012. Vol. 25. P. 13–29.
- Pope, W. B. Brain metastases: neuroimaging / W. B. Pope //

- Handb. Clin. Neurol. 2018. Vol. 149. P. 89–112.
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. Дата доступа: 15.06.2023.
- Johnson, J. D. Demographics of brain metastasis / J. D. Johnson, B. Young // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1996 Jul. Vol. 7, N 3. P. 337–344.
- Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases / Y. L. Tham [et al.] // *Cancer.* 2006 Aug. Vol. 107, N 4. P. 696–704.
- Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer / Z. Gabos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2006 Dec. Vol. 24, N 36. P. 5658–5663.
- Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases / S. Dawood [et al.] // *Ann. Oncol.* 2009 Apr. Vol. 20, N 4. P. 621–627.
- Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) / B. C. Pestalozzi [et al.] // *Ann. Oncol.* 2006 Jul. Vol. 17, N 6. P. 935–944.
- Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study / A. M. Martin [et al.] // *JAMA Oncol.* 2017 Aug. Vol. 3, N 8. P. 1069–1077.
- Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases / N. U. Lin [et al.] // *Cancer.* 2008 Nov. Vol. 113, N 10. P. 2638–2645.
- CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01) / B. C. Pestalozzi [et al.] // *Lancet Oncol.* 2013 Mar. Vol. 14, N 3. P. 244–248.
- Distribution of brain metastases / J. Y. Delattre [et al.] // *Arch. Neurol.* 1988 Jul. Vol. 45, N 7. P. 741–744.
- A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases / R. Kotecha [et al.] // *J. Neurooncol.* 2016 Sep. Vol. 129, N 3. P. 545–555.
- A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis / J. S. Barnholtz-Sloan [et al.] // *Neuro. Oncol.* 2012 Jul. Vol. 14, N 7. P. 910–918.
- Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients / P. W. Sperduto [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Jul. Vol. 77, N 3. P. 655–661.
- A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone / E. L. Chang [et al.] // *Neurosurgery.* 2007 Feb. Vol. 60, N 2. P. 277–283.
- Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group / N. U. Lin [et al.] // *Lancet Oncol.* 2015 Jun. Vol. 16, N 6. P. e270–e278.
- Predictors of neurologic and nonneurologic death in patients with brain metastasis initially treated with upfront stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy / E. R. McTyre [et al.] // *Neuro. Oncol.* 2017 Apr. Vol. 19, N 4. P. 558–566.
- Predictors of survival, neurologic death, local failure, and



- distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases / M. T. Neal [et al.] // *World Neurosurg.* 2014 Dec. Vol. 82, N 6. P. 1250–1255.
22. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain / R. A. Patchell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1990 Feb. Vol. 322, N 8. P. 494–500.
  23. Vogelbaum, M. A. Resectable brain metastases / M. A. Vogelbaum, J. H. Suh // *J. Clin. Oncol.* 2006 Mar. Vol. 24, N 8. P. 1289–1294.
  24. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas / M. A. Kamp [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2012 Nov. Vol. 154, N 11. P. 1981–1986.
  25. Sills, A. K. Current treatment approaches to surgery for brain metastases / A. K. Sills // *Neurosurgery.* 2005 Nov. Vol. 57, N 5, suppl. P. S24–S32.
  26. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases – experience with the first 30 patients / K. M. Schebesch [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2015 Jun. Vol. 157, N 6. P. 899–904.
  27. 5-Aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study / M. A. Kamp [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2012 Feb. Vol. 154, N 2. P. 223–228.
  28. Hardesty, D. A. The Current and Future Treatment of Brain Metastases / D. A. Hardesty, P. Nakaji // *Front Surg.* 2016 May. Vol. 3. P. 30.
  29. Surgical Resection of Brain Metastases-Impact on Neurological Outcome / P. Schödel [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2013 Apr. Vol. 14, N 5. P. 8708–8718.
  30. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study / M. Kocher [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2011 Jan. Vol. 29, N 2. P. 134–141.
  31. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial / A. Mahajan [et al.] // *Lancet Oncol.* 2017 Aug. Vol. 18, N 8. P. 1040–1048.
  32. Patel, T. R. Management of brain metastases: Surgery, radiation, or both? / T. R. Patel, J. P. Knisely, V. L. Chiang // *Hematol. Oncol. Clin North Am.* 2012 Aug. Vol. 26, N 4. P. 933–947.
  33. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A. J. Patel [et al.] // *J. Neurosurg.* 2015 May. Vol. 122, N 5. P. 1132–1143.
  34. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis / A. J. Patel [et al.] // *J. Neurosurg.* 2010 Aug. Vol. 113, N 2. P. 181–189.
  35. Hemorrhagic and Cystic Brain Metastases Are Associated with an Increased Risk of Leptomeningeal Dissemination after Surgical Resection and Adjuvant Stereotactic Radiosurgery / R. H. Press [et al.] // *Neurosurgery.* 2019 Nov. Vol. 85, N 5. P. 632–641.
  36. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases / M. A. Kamp [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2015 Sep. Vol. 157, N 9. P. 1573–1580.
  37. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery / M. D. Johnson [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016 Mar. Vol. 94, N 3. P. 537–543.
  38. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: evaluation of local failure and leptomeningeal disease / P. M. Foreman [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* 2018 Mar. Vol. 49. P. 48–55.
  39. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases / B. Atalar [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013 Nov. Vol. 87, N 4. P. 713–718.
  40. Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone / K. R. Patel [et al.] // *J. Neurooncol.* 2014 Dec. Vol. 120, N 3. P. 657–663.
  41. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: Implication of tumor location with mode of resection / J. H. Ahn [et al.] // *J. Neurosurg.* 2012 May. Vol. 116, N 5. P. 984–993.
  42. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain / R. A. Patchell [et al.] // *JAMA.* 1998 Nov. Vol. 280, N 17. P. 1485–1489.
  43. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial / H. Aoyama [et al.] // *JAMA.* 2006 Jun. Vol. 295, N 21. P. 2483–2491.
  44. Tsao, M. A meta-analysis evaluating stereotactic radio-surgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases / M. Tsao, W. Xu, A. Sahgal // *Cancer.* 2012 May. Vol. 118, N 9. P. 2486–2493.
  45. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer / A. H. Wolfson [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011 Sep. Vol. 81, N 1. P. 77–84.
  46. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? / P. D. Brown [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2018 Feb. Vol. 36, N 5. P. 483–491.
  47. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P. D. Brown [et al.] // *Neuro. Oncol.* 2013 Oct. Vol. 15, N 10. P. 1429–1437.
  48. Suh, J. H. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? / J. H. Suh // *J. Clin. Oncol.* 2014 Dec. Vol. 32, N 34. P. 3789–3791.
  49. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients / J. C. Marsh [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Feb. Vol. 76, N 2. P. 504–512.
  50. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial / V. Gondi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2014 Dec. Vol. 32, N 34. P. 3810–3816.
  51. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клин. протокол / И. В. Ануфреенок [и др.]. Минск : Проф. изд., 2019. 613 с.

Поступила 31.05.2023 г.

Принята в печать 24.08.2023 г.

## References

- Gavrilovic IT. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005 Oct;75(1):5-14. doi: 10.1007/s11060-004-8093-6.
- Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer.* 2009 Dec;101(11):1919-24. doi: 10.1038/sj.bjc.6605373.
- Alexandru D, Bota DA, Linskey MT. Epidemiology of central nervous system metastases. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:13-29. doi: 10.1159/000331167.
- Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:89-112. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4.
- Practical Recommendations for the Treatment of Malignant Tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. *Rezhim dostupa:* <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. Data dostupa: 15.06.2023. (In Russ.)
- Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* 1996 Jul;7(3):337-44.
- Tham Y-L, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer.* 2006 Aug;107(4):696-704. doi: 10.1002/cncr.22041.
- Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Dec;24(36):5658-63. doi: 10.1200/JCO.2006.07.0250.
- Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Yang W, Kau SW, Islam R, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):621-7. doi: 10.1093/annonc/mdn682.
- Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol.* 2006 Jun;17(6):935-44. doi: 10.1093/annonc/mdl064.
- Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol.* 2017 Aug;3(8):1069-1077. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0001.
- Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008 Nov;113(10):2638-45. doi: 10.1002/cncr.23930.
- Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):244-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70017-2.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol.* 1988 Jul;45(7):741-4. doi: 10.1001/archneur.1988.00520310047016.
- Kotecha R, Vogel S, Suh JH, Barnett GH, Murphy ES, Reddy CA, et al. A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases. *J Neurooncol.* 2016 Sep;129(3):545-555. doi: 10.1007/s11060-016-2208-8.
- Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, Vengoechea J, Wang M, Dignam JJ, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2012 Jul;14(7):910-8. doi: 10.1093/neuonc/nos087.
- Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul;77(3):655-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025.
- Chang EL, Wefel JS, Maor MH, Hassenbusch SJ, Mahajan A, Lang FF, et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery.* 2007 Feb;60(2):277-83. doi: 10.1227/01.NEU.0000249272.64439.B1.
- Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):e270-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4.
- McTyre ER, Johnson AG, Ruiz J, Isom S, Lucas JT, Hinson WH, et al. Predictors of neurologic and nonneurologic death in patients with brain metastasis initially treated with upfront stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy. *Neuro Oncol.* 2017 Apr;19(4):558-566. doi: 10.1093/neuonc/now184.
- Neal MT, Chan MD, Lucas JT, Loganathan A, Dillingham C, Pan E, et al. Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6):1250-5. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.025.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb;322(8):494-500. doi: 10.1056/NEJM199002232220802.
- Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006 Mar;24(8):1289-94. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6235.
- Kamp MA, Dibucé M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Nov;154(11):1981-6. doi: 10.1007/s00701-012-1463-5.
- Sills AK. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery.* 2005 Nov;57(5 Suppl):S24-32. doi: 10.1227/01.neu.0000182763.16246.60.
- Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C, Proescholdt M, Riemenschneider MJ, Wendl C, et al. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases – experience with the first 30 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Jun;157(6):899-904. doi: 10.1007/s00701-015-2395-7.
- Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Slotty PJ, Steiger HJ, Reifenberger G, et al. 5-Aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Feb;154(2):223-8. doi: 10.1007/s00701-011-1200-5.
- Hardesty DA, Nakaji P. The Current and Future Treatment of Brain Metastases. *Front Surg.* 2016 May;3:30. doi: 10.3389/fsurg.2016.00030.
- Schödel P, Schebesch KM, Brawanski A, Proescholdt MA. Surgical Resection of Brain Metastases-Impact on

- Neurological Outcome. *Int J Mol Sci.* 2013 Apr;14(5):8708-18. doi: 10.3390/ijms14058708.
30. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
  31. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040-1048. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30414-X.
  32. Patel TR, Knisely JP, Chiang VL. Management of brain metastases: Surgery, radiation, or both? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Aug;26(4):933-47. doi: 10.1016/j.hoc.2012.04.008.
  33. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2015 May;122(5):1132-43. doi: 10.3171/2014.9.JNS13939.
  34. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):181-9. doi: 10.3171/2009.11.JNS09659.
  35. Press RH, Zhang C, Chowdhary M, Prabhu RS, Ferris MJ, Xu KM, et al. Hemorrhagic and Cystic Brain Metastases Are Associated with an Increased Risk of Leptomeningeal Dissemination after Surgical Resection and Adjuvant Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2019 Nov 1;85(5):632-641. doi: 10.1093/neuros/nyy436.
  36. Kamp MA, Rapp M, Bühner J, Sloty PJ, Reichelt D, Sadat H, et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Sep;157(9):1573-80. doi: 10.1007/s00701-015-2479-4.
  37. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, et al. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar;94(3):537-43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.022.
  38. Foreman PM, Jackson BE, Singh KP, Romeo AK, Guthrie BL, Fisher WS, et al. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: evaluation of local failure and leptomeningeal disease. *J Clin Neurosci.* 2018 Mar;49:48-55. doi: 10.1016/j.jocn.2017.12.009.
  39. Atalar B, Modlin LA, Choi CYH, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Nov;87(4):713-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.034.
  40. Patel KR, Prabhu RS, Kandula S, Oliver DE, Kim S, Hadjipanayis C, et al. Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone. *J Neurooncol.* 2014 Dec;120(3):657-63. doi: 10.1007/s11060-014-1601-4.
  41. Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J, Yoo H, Lee SH, et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: Implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg.* 2012 May;116(5):984-93. doi: 10.3171/2012.1.JNS111560.
  42. Patchell RA, Tibbs P, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485-9. doi: 10.1001/jama.280.17.1485.
  43. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jun;295(21):2483-91. doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
  44. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radio-surgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer.* 2012 May;118(9):2486-93. doi: 10.1002/cncr.26515.
  45. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep;81(1):77-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.013.
  46. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol.* 2018 Feb 10;36(5):483-491. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9589.
  47. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013 Oct;15(10):1429-37. doi: 10.1093/neuonc/not114.
  48. Suh JH. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? *J Clin Oncol.* 2014 Dec;32(34):3789-91. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4367. Epub 2014 Oct 27.
  49. Marsh JC, Herskovic AM, Giolda BT, Hughes FF, Hoepfner T, Turian J, et al. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1;76(2):504-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.038.
  50. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3810-6. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
  51. Anufreenok IV, Artemova NA, Akhmed NN, Baranov AYu, Barmotko MA, Grachev YuN, i dr. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant neoplasms: klin protokol. Minsk, RB: Prof izd; 2019. 613 p. (In Russ.)

Submitted 31.05.2023

Accepted 24.08.2023

**Сведения об авторах:**

А.Г. Чиж – врач-нейрохирург, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0003-0182-2308>,

e-mail: [chizhag@gmail.com](mailto:chizhag@gmail.com) – Чиж Андрей Георгиевич;

П.Д. Демешко – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>;

О.А. Гиземова – к.м.н., врач-радиационный онколог, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-9724-6925>.

**Information about authors:**

A.G. Chyzh – neurosurgeon, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0003-0182-2308>, e-mail: [chizhag@gmail.com](mailto:chizhag@gmail.com) – Andrey G. Chyzh;

P.D. Dziameshka – Doctor of Medical Sciences, associate professor, principal research officer of the radiation therapy laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>;

V.A. Hizemava – Candidate of Medical Sciences, radiation oncologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9724-6925>.