

DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-1-136-149

УДК 616.831-006.6-033.2:614.876

## Двухэтапная стажированная стереотаксическая радиохирургия на Гамма-ноже в лечении метастазов в головной мозг

Медведева К.Е.<sup>1</sup>, Баулин А.А.<sup>2</sup>, Лепилина О.Г.<sup>1</sup>, Квашнин К.М.<sup>2</sup>, Ильялов С.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

<sup>2</sup> Центр высокоточной радиологии Gamma-Clinic (ООО «Гамма-медтехнологии»), Обнинск

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения двухэтапной стажированной стереотаксической радиохирургии на Гамма-ноже в лечении метастазов в головной мозг. Стажирование применялось у пациентов с крупными метастазами в головной мозг, а также при локализации метастазов вблизи критических структур. В группе из 31 пациента лечение проведено в 2 этапа с перерывом в 2-4 недели. Средний объем опухоли на момент первого этапа радиохирургии составлял 10,4 куб. см<sup>3</sup> (от 0,52 до 19,07; 95% ДИ: 8,2-12 см<sup>3</sup>). Средняя краевая доза на первом и втором этапах составляла от 12 до 14,4 Гр соответственно, медиана наблюдения – 169 дней. Проведена оценка общей выживаемости, локального контроля, частоты развития осложнений, а также изменения функционального статуса. Уменьшение объема опухолей между сеансами облучения в среднем составило 36,2%. Общая выживаемость через 3, 6, 12 мес. – 70, 57,7 и 52% соответственно. Локальный контроль через 3, 6, 12 мес. составил 92, 87 и 66% соответственно. У 2 пациентов зафиксировано развитие радионекроза. В группе отмечалось повышение индекса Карновского после проведенного лечения в среднем на 10 баллов (p=0,007). Таким образом, двухэтапная стажированная стереотаксическая радиохирургия может быть безопасной и эффективной альтернативой хирургическому лечению внутримозговых метастазов без ухудшения неврологического статуса пациентов.

**Ключевые слова:** Гамма-нож, метастазы в головной мозг, радионекроз, радиохирургия, стажирование, локальный контроль, общая выживаемость, перифокальный отёк, рецидив.

### Введение

Метастазы в головной мозг являются наиболее распространённым видом внутримозговых опухолей с распространённостью до 45,8 случая на 100 тыс. населения. Наиболее часто в головной мозг метастазируют злокачественные опухоли молочной железы, лёгких, почек, кишечника и меланомы кожи. Лечение метастазов в мозг требует мультимодального подхода, включающего в себя микрохирургию, лучевую терапию, химиотерапию и иммунотерапию [1, 2].

Хирургическое лечение может быть эффективно у пациентов с крупными метастазами в головной мозг, позволяя быстро устранить масс-эффект и добиться регресса перифокального отёка. Недостатком данного вида лечения является возможное усугубление неврологических нарушений и отсрочка дальнейшего проведения системной противоопухолевой терапии. Эффективность лекарственной терапии также ограничена в связи с наличием гематоэнцефалического барьера, затрудняющего проникновение препаратов к метастатической опухоли.

Облучение всего головного мозга исторически было одним из основных методов лечения внутримозговых метастазов. В настоящее время оно является методом выбора при лептоменингеальном распространении и большом количестве очагов. Данный метод может успешно сочетаться с проведением стереотаксической радиохирургии, повышая эффективность лечения [3].

Медведева К.Е.\* – м.н.с., врач-радиолог; Лепилина О.Г. – мед. физик. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Баулин А.А. – мед. физик; Квашнин К.М. – врач-нейрохирург; Ильялов С.Р. – ген. директор, врач-нейрохирург, к.м.н. Центр высокоточной радиологии Gamma-Clinic (ООО «Гамма-медтехнологии»).

\*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: +79623700830 (11-91); e-mail: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com.

Стереотаксическая радиотерапия и радиохирurgia крупных образований позволяют проводить локальное лечение без прерывания системной терапии. Гипофракционированная стереотаксическая лучевая терапия является методом выбора в лечении крупных метастазов и метастазов, расположенных вблизи функционально важных и радиочувствительных структур мозга, например, зрительных путей [4-6].

Стереотаксическая радиохирurgia является высокоэффективным способом лечения метастазов в головной мозг. Однако, объём облучённой мишени является значимым фактором риска развития радионекроза. Так, в рамках исследования RTOG 90-05 Shaw et al. (2000) выявили, что радиохирurgia опухолей диаметром 31-40 мм и 21-30 мм имеет риск развития лучевого некроза в 16 и 7,3 раза выше соответственно, чем радиохирurgia опухолей менее 20 мм в диаметре. Для снижения риска данного осложнения авторы рекомендуют снижение краевой дозы до 15 и 18 Гр соответственно [7]. Объём тканей, облучённых дозой 10 или 12 Гр, также является значимым фактором риска развития радионекроза. Minniti et al. (2011) выявили, что доза 10 Гр на объём ткани >12,6 см<sup>3</sup> и доза 12 Гр на объём >10,9 см<sup>3</sup> повышают риск развития радионекроза на 47% [4].

Облучение метастазов рака, расположенных вблизи радиочувствительных структур мозга (зрительные пути, ствол мозга, таламус), также связано с повышенным риском радионекроза и требует снижения краевой дозы. Ограничения метода, связанные с размерами облучаемой мишени – не более 10 см<sup>3</sup> – стали причиной рассмотрения возможности снижения токсичности при лечении крупных метастазов за счёт разделения дозы на 2 или 3 сеанса [8-11].

В данном исследовании на основе проспективного анализа была оценена эффективность и безопасность проведения двухэтапной стажированной радиохиргии (СтРХ) на Гамма-ноже в группе пациентов с метастазами различных злокачественных опухолей в головной мозг.

## Материалы и методы

**Характеристики пациентов.** Проведён анализ результатов лечения 31 пациента с метастатическим поражением головного мозга, получивших СтРХ на аппарате Гамма-нож за 2 этапа с интервалом от двух недель до одного месяца в период с апреля 2018 г. по март 2020 г. Средний возраст пациентов составил 57 лет (от 37 до 70 лет; 95% ДИ: 54-60 лет). В группу вошли 18 мужчин (58,1%) и 13 женщин (41,9%). У 7 пациентов (22,6%) метастатическое поражение носило одиночный характер, у 24 (77,4%) – множественный. Основные характеристики пациентов представлены в диаграммах (рис. 1-3).



Рис. 1. Соотношение пациентов согласно шкале прогностической оценки выживаемости RPA.

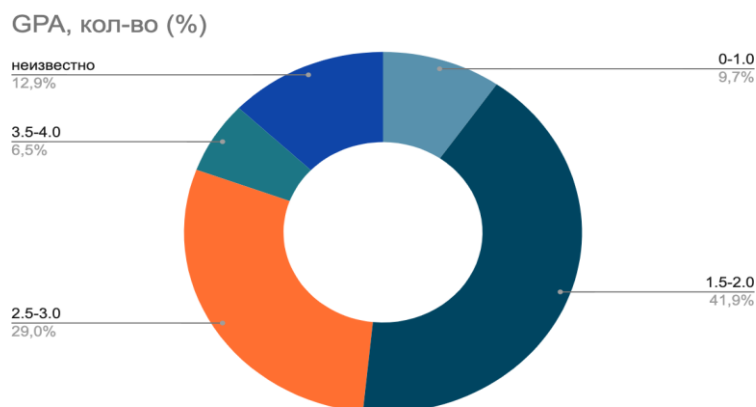


Рис. 2. Индекс градуированной прогностической оценки выживаемости GRA.

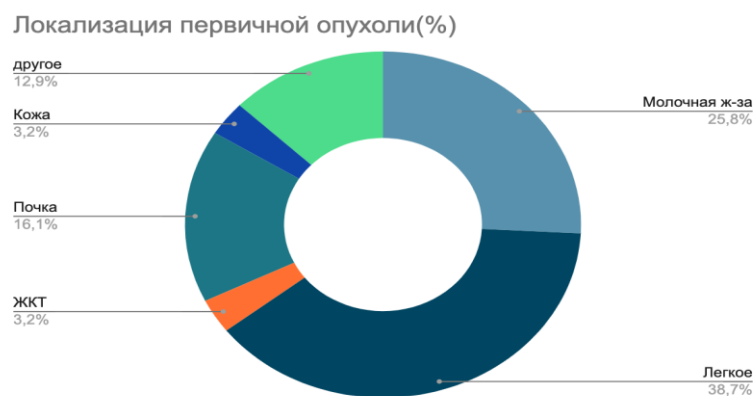


Рис. 3. Соотношение локализаций первичной опухоли в исследуемой группе.

**Методика планирования СrPX.** Подготовка к лечению проводилась в соответствии с внутренними стандартными протоколами клиники на аппарате Гамма-нож (Gamma Knife Perfexion, Elekta). Иммобилизация головы пациента перед каждым сеансом лечения выполнялась с помощью стереотаксической рамы Лекселла. Планирование радиохирургии осуществлялось на рабочей станции, оснащённой планирующей системой Leksell Gamma Plan 10.1 (Elekta) с использованием МРТ-изображений (толщина среза 1 мм) с контрастным усилением, полученных на МРТ 1.5 Тл (Siemens Symphony). Облучение проводилось в два этапа. Средний интервал между ними составлял 33 дня (от 21 до 62; 95% ДИ: 30-36 дней). Краевая доза облучения равнялась 20-36 Гр за 2 сеанса. Однократное облучение равнялось дозе 10-18 Гр за сеанс, что эквивалентно биологической эквивалентной дозе (BED) 20-50,4 Гр за сеанс ( $\alpha/\beta=10$ ). На первом этапе радиохирургии облучение проводилось краевой дозой в среднем 12 Гр (от 10 до 15 Гр ;95% ДИ: 11,5-12,5 Гр); среднее значение максимальной дозы составило 24,3 Гр (от 20 до 30 Гр; 95% ДИ: 23,4-25,2 Гр). На втором этапе облучение проводилось краевой дозой в среднем 14,5 Гр (от 10 до 18 Гр; 95% ДИ: 13,8-15,1Гр), среднее значение максимальной дозы 30 Гр (от 22 до 49 Гр; 95% ДИ: 28,2-31,7). Средний объём опухоли на момент первой радиохирургии составлял 10,4 см<sup>3</sup> (от 0,52 до 19,07 см<sup>3</sup>; 95% ДИ: 8,2-12 см<sup>3</sup>) и на момент второго лечения 6,3 см<sup>3</sup> (от 0,36 до 20,67 см<sup>3</sup>; 95% ДИ: 4,7-7,7 см<sup>3</sup>).

**Статистический анализ.** В рамках исследования рассматривалась безопасность метода с оценкой локальных постлучевых реакций, изменение объёма метастазов, общая выживаемость и локальный контроль. Общая выживаемость и локальный контроль определялись методом Каплан-Майера в программе IBM SPSS Statistics (версия 20). Локальный контроль оценивался в группе при подготовке ко второму сеансу радиохирургии, а также через 3 (медиана 81 день), 6 (медиана 177 дней), 12 (медиана 264 дней) месяцев после второго сеанса лечения методом волюметрии на станции планирования Leksell GammaPlan 10.1.1).

## Результаты

Общая медиана наблюдения составила 159 дней (от 14 до 60 дней; 95% ДИ: 141-268 дней). На момент первого, второго, третьего и четвертого контроля результата лечения доступно – 21, 14, 11, 4 человек. Число умерших на момент последнего контроля – 12 (38,7%) человек, во всех случаях смерть пациентов связана с прогрессированием экстракраниальных проявлений основного заболевания.

**Общая выживаемость.** Среднее время наблюдения составило 205 дней (от 14 до 470 дней; 95% ДИ: 141-268 дней). Общая выживаемость в данной группе достигала  $69 \pm 8,6\%$ ,  $60 \pm 9,4\%$  и  $54 \pm 10,3\%$  через 3, 6 и 12 мес. соответственно (рис. 4).

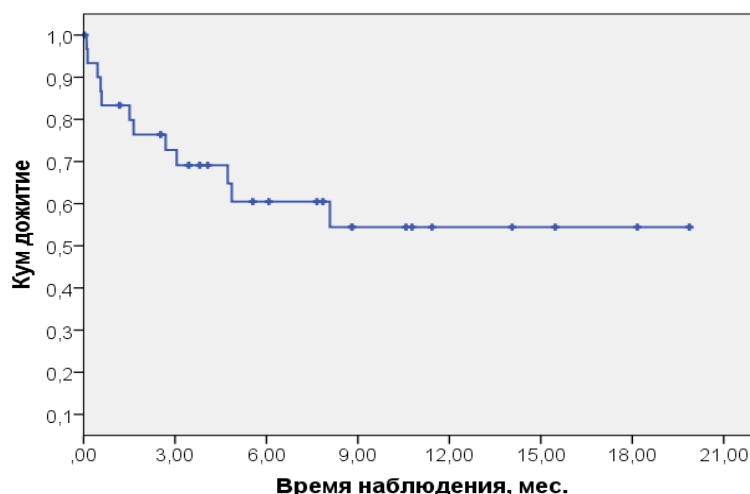
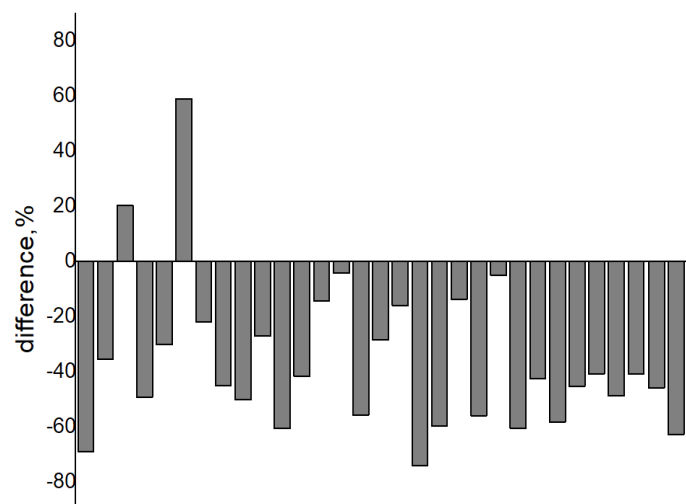


Рис. 4. Общая выживаемость (метод Каплан-Майера).

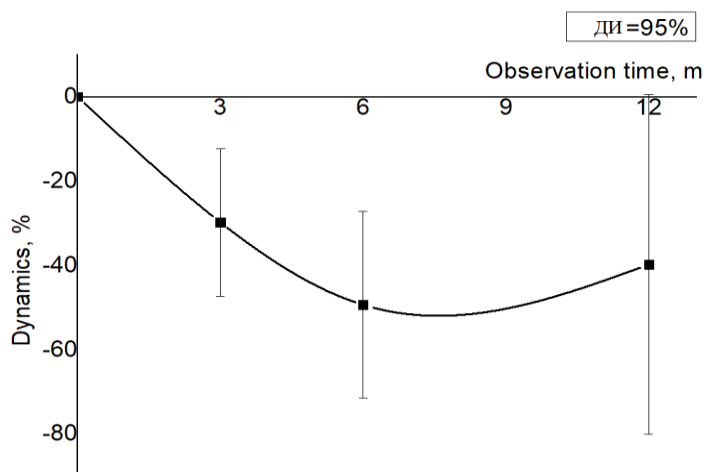
**Локальный контроль роста опухоли.** На рис. 5 представлены данные изменения объёмов между первым и вторым сеансами. На момент второго сеанса радиохирургии у 29 (93,5%) пациентов наблюдался частичный регресс объёма облучённых метастазов в среднем на 41,4% (от 4,3 до 74%; 95% ДИ: 34,5-48,3%) (рис. 6).

На рис. 7 и 8 представлены клинические примеры локального ответа опухоли после двухэтапной стажированной радиохирургии.

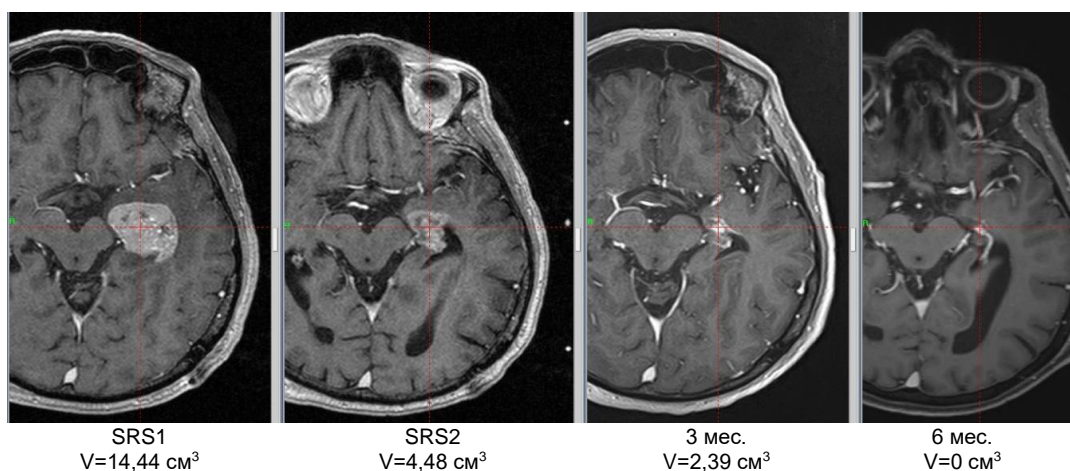
В двух случаях (12%) была отмечена локальная прогрессия после первого этапа СтРХ с ростом опухоли на 20 и 59% соответственно. В первом случае прогрессирование имело характер увеличения объёма опухоли на момент 2 сеанса СтРХ. Пациент умер через 18 дней на фоне признаков системного прогрессирования болезни; во втором случае увеличение размеров мелкого очага стволовой локализации у пациента с меланомой на 59% сохранялось на протяжении 6 мес., после чего пациент также погиб от системного прогрессирования.



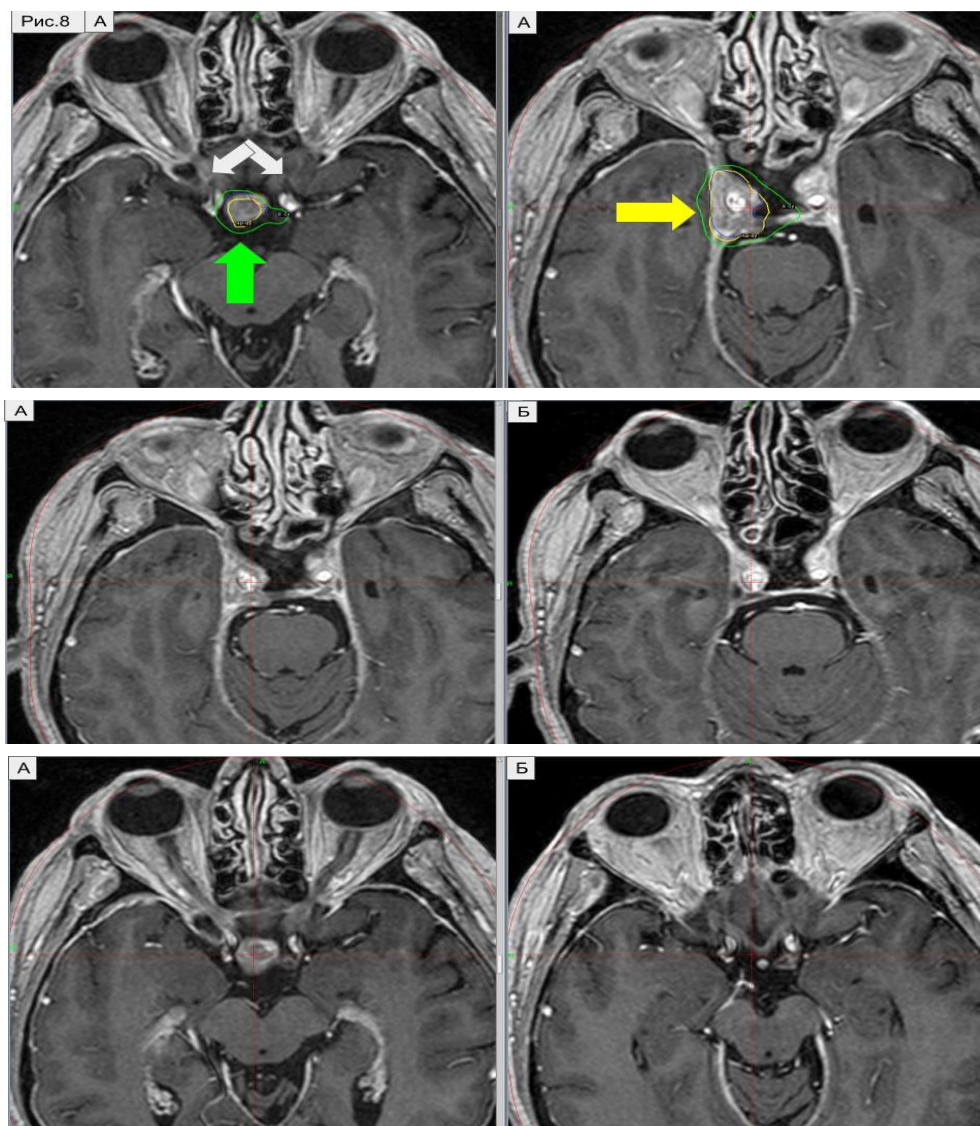
**Рис. 5.** Изменение объема метастазов между первым и вторым сеансами стажированной радиохирургии, (%).



**Рис. 6.** Динамика изменения объемов опухоли для всей группы.



**Рис. 7.** Пациент М., 56 лет. Динамика изменения объема метастаза почечно-клеточного рака после стажированной радиохирургии Гамма-ножом.



**Рис. 8.** Пациент С., 63 года. Метастаз рака предстательной железы в хиазмально-селлярную область. 8А). Слева: соотношение верхнего полюса опухоли, зрительных путей и дозного распределения (12 Гр – жёлтая изодозная кривая, 8 Гр – зелёная). Справа: соотношение опухоли и правого кавернозного синуса.  $V$  опухоли 4,71 см<sup>3</sup>. Стрелками указаны: белая – прехиазмальная порция зрительных нервов, зелёная – гипофиз, жёлтая – опухоль в правом кавернозном синусе. 8Б) Через 11 мес. после СТРХ полный регресс опухоли, отсутствие глазодвигательных нарушений.

МРТ-контроль через 3 мес. был проведён 21 пациенту (68%). В результате у 28 из 30 облучённых метастазов отмечался полный, частичный эффект или стабилизация. По критериям RECIST на момент первого контроля полный ответ на проведённое лечение был отмечен у 1 пациента, частичный ответ – у 16 пациентов, стабилизация – у 1 пациента. У двоих пациентов отмечено прогрессирование. Среднее уменьшение объёма опухоли у группы через 3 мес. составляло 43% (от 0 до 100%; 95% ДИ: 29,6-56,7%).

Через 6 мес. среднее уменьшение объёма метастазов для группы – 56,4% (от 0 до 100%; 95% ДИ: 38,1-74,7%), у одного пациента опухоль увеличилась на 14,6%. Полный ответ на лечение зафиксирован у 1 пациента, частичный ответ – у 10 пациентов, 1 случай стабилизации и 2 случая прогрессирования заболевания.



Через год среднее уменьшение объёма опухоли составило 56,7% (от 0 до 100%; 95% ДИ: 33-80,4%), у одного пациента развился радионекроз. У доступных контролю четырёх пациентов отмечен 1 случай полного эффекта, 1 случай стабилизации и 2 случая частичного эффекта.

Динамика изменения объёма метастазов на момент первого контроля (3 мес.) по сравнению с объёмами на момент лечения представлена на рис. 9.

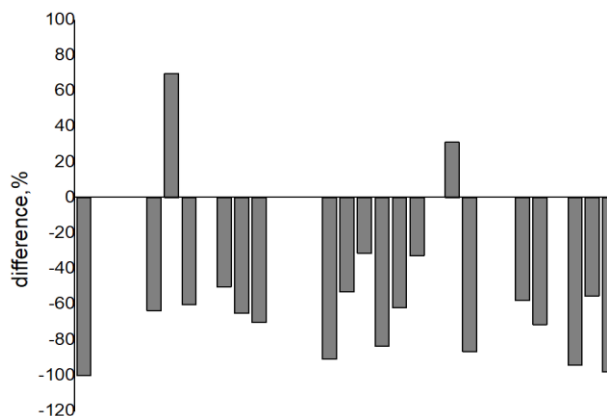


Рис. 9. Изменение объёма метастазов через 3 мес. по отношению к исходному объёму, %.

Локальный контроль метастазов через 3 мес. составил 92%, через 6 мес. – 87% и через 12 мес. – 66% (рис. 10).

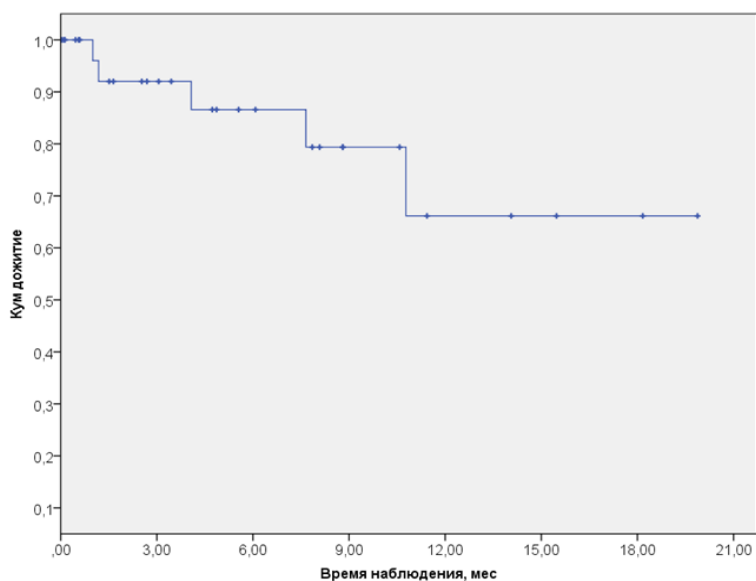


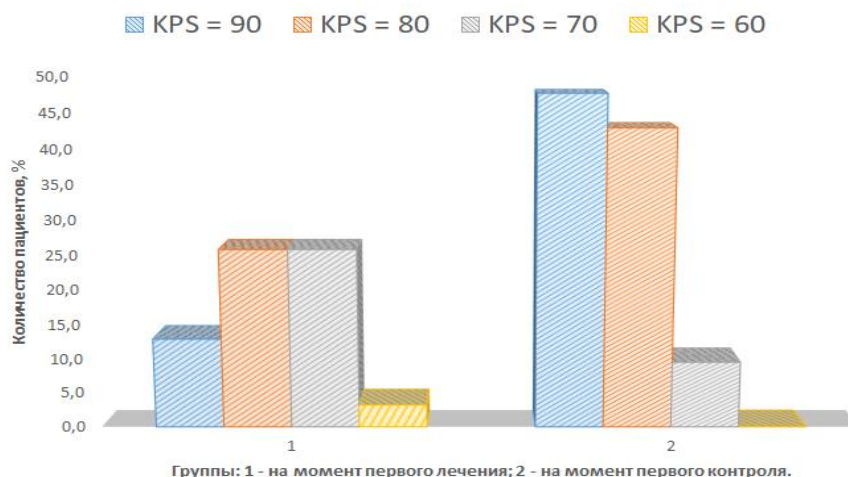
Рис. 10. Локальный контроль (метод Каплан-Майера).

**Осложнения.** В группе исследования зафиксировано 2 случая развития радионекроза, верифицированные по данным ПЭТ-КТ и МРТ. Срок развития радионекроза составил 4 и 15 мес. В первом случае объём облучённой опухоли на первом этапе лечения составлял 10,8 см<sup>3</sup>, подведена 12 Гр по 50% изодозе. На втором этапе опухоль уменьшилась до 4 см<sup>3</sup>, подведена доза 16 Гр. Во втором случае первичный объём метастаза составил 14,5 см<sup>3</sup>, подведена доза 12 Гр. На втором этапе очаг уменьшился до 4,5 см<sup>3</sup>, подведена доза 16 Гр.

Таблица 1

**Сравнительная оценка показателей индекса Карновского на момент первого сеанса СтРХ и первого контроля**

Показатель шкалы Карновского	На момент 1 этапа СтРХ		На момент 1 контроля	
	число пациентов, n	%	число пациентов, n	%
90	4	12,9	10	47,6
80	8	25,8	9	42,9
70	8	25,8	2	9,5
60	1	3,2	0	0,0



**Рис. 11.** Динамика функционального статуса пациентов до и после радиохирургии.

У 12 пациентов наблюдалось улучшение функционального статуса по шкале Карновского, у 8 пациентов без изменений и только у одного пациента наблюдалось снижение функционального статуса (табл. 1). В группе отмечалось улучшение индекса Карновского в среднем на 10% ( $p=0,007$ ) (рис. 11).

### Обсуждение

Основной концепцией применения СтРХ метастазов, наряду с гипофракционированной радиотерапией, является увеличение локального контроля роста опухоли при снижении общей токсичности лечения [12-15].

Были разработаны радиохирургические схемы для доставки более высоких доз радиации с помощью различных стратегий фракционирования: трёх- и двухэтапное применение стажированной радиохирургии Гамма-ножом. Проведение адаптивного планирования при проведении каждой стадии стереотаксической радиохирургии позволяет учитывать особенности реагирования каждого очага, а также существенно снижать нагрузку на окружающие метастаз ткани мозга.

Yomo et al. опубликовали проспективное исследование по применению СтРХ, в котором оценили 27 пациентов, получивших суммарно 20-30 Гр с использованием двухэтапной схемы фракционирования с интервалом 3-4 недели. Локальный контроль составил 85% и 61% через 6 и 12 мес. соответственно. Радионекроз развился у 3 пациентов (11,1%) [15].

Higuchi et al. провели СтРХ за 3 сеанса с интервалом 2 недели 43 пациентам с метастатическими очагами объёмом более 10 см<sup>3</sup>, суммарной дозой 30 Гр. Отмечено прогрессивное уменьшение объёмов опухоли на 18,8% к моменту второго сеанса и 39,8% к моменту третьего сеанса



( $p < 0,0001$ ). Уменьшение опухолей между сеансами наблюдалось в 90,7% случаев, что позволило уменьшить лучевую нагрузку на мозг при каждом последующем лечении. Только у 1 пациента развилась токсичность 3 степени по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Это привело к 6- и 12-месячному уровню локального контроля в 89,8% и 75,9% соответственно [16].

Yomo et al. в исследовании 2014 г. оценили отдалённые результаты у 58 пациентов после СтРХ. Локальный контроль через 6 мес. составил 85%. Общая выживаемость без неврологического ухудшения составила 91% и 84% в течение 1 и 2 лет соответственно. Кроме того, состояние 18 из 22 пациентов (82%) с оценкой по шкале Карновского до лечения  $< 70$  баллов улучшилось до функциональной активности с показателем KPS 70 баллов и более. Этот факт подчёркивает важность не только контроля роста опухолей и общей выживаемости, но и сохранения и улучшения качества жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга после проведения радиохирургического лечения [17].

Lovo et al. провели СтРХ 10 пациентам. Локальный контроль составил 91% через 1 год наблюдения. средний период без прогрессирования составил 8 мес. При этом не было зафиксировано осложнений и у всех пациентов отмечена регрессия неврологической симптоматики [18].

С радиобиологической точки зрения двухэтапная радиохирургия, вероятно, имеет преимущества по сравнению с другими вариантами облучения по ряду причин: во-первых, высокие дозы за сеанс могут дополнительно усиливать уничтожение опухолевых клеток за счёт гиалиноза сосудов, облитерации микроциркуляторного русла и нарушения перфузии опухоли. Во-вторых, если размер опухоли уменьшается после первого сеанса, это может привести к улучшению оксигенации оставшихся опухолевых клеток и повышению их радиационной чувствительности. Кроме того, повторное облучение может приводить к повреждению оставшихся жизнеспособными опухолевых клеток в фазу G2-M клеточного цикла, что дополнительно увеличивает эффективность лечения [19, 20].

Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность и безопасность стажированного облучения метастазов. Минимизация лучевой нагрузки на здоровые ткани предполагает возможность применения СтРХ в лечении метастатических опухолей в функционально значимых отделах головного мозга или вблизи критических структур.

Использование метода в клинической практике способно отсрочить проведение облучения всего головного мозга у пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое лечение или хотят избежать длительного периода восстановления и потенциальных осложнений хирургического вмешательства. Также СтРХ является методом выбора для пациентов, которые уже перенесли тотальное облучение головного мозга и имеют ограниченные варианты дальнейшего лечения. Поскольку большинство пациентов с метастазами в головной мозг проходит системную терапию и нередко имеют множественные висцеральные метастазы, преимущество СтРХ для них заключается в том, что данный метод является более безопасным с точки зрения сохранения качества жизни.

Сокращение времени лучевой терапии внутримозговых метастазов позволяет избежать длительных перерывов в проведении системной терапии. В условиях пандемии SARS-CoV-19 радиохирургическое лечение позволяет минимизировать контакты пациента, тем самым снижая риск заражения и распространения вирусной инфекции [21].

Несмотря на обнадеживающие результаты применения метода, определённую сложность в оценке эффективности представляет разнородность групп пациентов, включающих метастатические опухоли разных морфологических типов, отличающихся своей радиочувствительностью, а также применение различных схем химио- и таргетной терапии, влияющих на активность заболевания.

### **Выводы**

Двухэтапная стажированная радиохирургия является эффективным и безопасным методом лечения метастазов крупных размеров, а также расположенных в функционально важных зонах, обеспечивая умеренно высокий уровень локального контроля через 3, 6, 12 мес. – 92%, 87% и 66% соответственно. При этом отмечается приемлемая частота развития радионекроза в 9,5% случаев. Проведение СтРХ способствует регрессу симптомов, улучшая неврологический и функциональный статус пациентов. Требуется дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами с метастатическим поражением головного мозга для уточнения роли СтРХ в их комплексном лечении.

## Литература

1. **Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vigneau F.D., Lai P., Sawaya R.E.** Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System //J. Clin. Oncol. 2004. V. 22, N 14. P. 2865-2872.
2. **Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., Redig A.J., Lin N U., Lee E.Q., Wen P.Y., Dunn I.F., Bi W.L., Weiss S.E., Haas-Kogan D.A., Alexander B.M., Aizer A.A.** Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study //Neuro Oncol. 2017. V. 19, N 11. P. 1511-1521.
3. **Perlow H.K., Dibs K., Liu K., Jiang W., Rajappa P., Blakaj DM., Palmer J., Raval R.R.** Whole-brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery for cerebral metastases //Neurosurg. Clin. N. Am. 2020. V. 31, N 4. P. 565-573.
4. **Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A., Romano A., Enrici R.M.** Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis //Radiat. Oncol. 2011. V. 6. P. 48.
5. **Vogelbaum M.A., Angelov L., Lee S.Y., Li L., Barnett G.H., Suh J.H.** Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin //J. Neurosurg. 2006. V. 104, N 6. P. 907-912.
6. **Han J.H., Kim D.G., Chung H.T., Paek S.H., Park C.K., Jung H.W.** Radiosurgery for large brain metastases //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. V. 83, N 1. P. 113-120.
7. **Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., Farnan N.** Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 47, N 2. P. 291-298.
8. **Lee C.C., Yen C.P., Xu Z., Schlesinger D., Sheehan J.** Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors //J. Neurosurg. 2014. V. 120, N 1. P. 52-59.
9. **Serizawa T., Higuchi Y., Yamamoto M., Matsunaga S., Nagano O., Sato Y., Aoyagi K., Yomo S., Koiso T., Hasegawa T., Nakazaki K., Moriki A., Kondoh T., Nagatomo Y., Okamoto H., Kohda Y., Kawai H., Shidoh S., Shibasaki T., Onoue S., Kenai H., Inoue A., Mori H.** Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study //J. Neurosurg. 2018. V. 131, N 1. P. 227-237.
10. **Hasegawa T., Kato T., Yamamoto T., Iizuka H., Nishikawa T., Ito H., Kato N.** Multisession gamma knife surgery for large brain metastases //J. Neurooncol. 2017. V. 131, N 3. P. 517-524.
11. **Dohm A., McTyre E.R., Okoukoni C., Henson A., Cramer C.K., LeCompte M.C., Ruiz J., Munley M.T., Qasem S., Lo H.-W., Xing F., Watabe K., Laxton A.W., Tatter S.B., Chan M.D.** Staged stereotactic radiosurgery for large brain metastases: local control and clinical outcomes of a one-two punch technique //Neurosurgery. 2018. V. 83, N 1. P. 114-121.
12. **Kim J.W., Park H.R., Lee J.M., Kim J.W., Chung H.T., Kim D.G., Jung H.W., Paek S.H.** Fractionated stereotactic Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective, single center study //PLoS One. 2016. V. 11, N 9. P. e0163304.
13. **Frischer J.M., Fraller A., Mallouhi A., Vogl U.M., Baier F., Ertl A., Gatterbauer B.** Evaluation of dose-staged Gamma Knife radiosurgical treatment method for high-risk brain metastases //World Neurosurg. 2016. V. 94. P. 352-359.
14. **Shen C.J., Lim M., Kleinberg L.R.** Controversies in the therapy of brain metastases: shifting paradigms in an era of effective systemic therapy and longer-term survivorship //Curr. Treat. Options Oncol. 2016. V. 17, N 9. P. 46.
15. **Yomo S., Hayashi M., Nicholson C.** A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors //J. Neurooncol. 2012. V. 109, N 1. P. 159-165.

16. Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O., Matsuda S., Ono J., Sato M., Iwadata Y., Saeki N. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. V. 74, N 5. P. 1543-1548.
17. Yomo S., Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery //Radiat. Oncol. 2014. V. 9. P. 132.
18. Lovo E.E., Torres L.B., Campos F.J., Caceros V.E., Barahona K.E., Minervini M.H., Reyes W.A. Two-session radiosurgery as initial treatment for newly diagnosed large, symptomatic brain metastases from breast and lung histology //Cureus. 2019. V. 11, N 8. P. e5472.
19. Jagannathan J., Sherman J.H., Mehta G.U., Chin L.S. Radiobiology of brain metastasis: applications in stereotactic radiosurgery //Neurosurg. Focus. 2007. V. 22, N 3. P. E4.
20. Angelov L., Mohammadi A.M., Bennett E.E., Abbassy M., Elson P., Chao S.T., Montgomery J.S., Habboub G., Vogelbaum M.A., Suh J.H., Murphy E.S., Ahluwalia M.S., Nagel S.J., Barnett G.H. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases  $\geq 2$  cm //J. Neurosurg. 2018. V. 129, N 2. P. 366-382.
21. Van de Haar J., Hoes L.R., Coles C.E., Seamon K., Fröhling S., Jäger D., Valenza F., de Braud F., De Petris L., Bergh J., Ernberg I., Besse B., Barlesi F., Garralda E., Piris-Giménez A., Baumann M., Apolone G., Soria J.C., Tabernero J., Caldas C., Voest E.E. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era //Nat. Med. 2020. V. 26, N 5. P. 665-671.

## Two-stage Gamma Knife radiosurgery for brain metastases

Medvedeva K.E.<sup>1</sup>, Baulin A.A.<sup>2</sup>, Lepilina O.G.<sup>1</sup>, Kvashnin K.M.<sup>2</sup>, Ilyalov S.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. Tsyb MRRC, Obninsk;

<sup>2</sup> High-precision Radiology Center Gamma-Clinic (Gamma-Medtechnologii LLC), Obninsk

The aim of this study was to assess the efficacy and safety of two-stage stereotactic radiosurgery using Gamma Knife for treatment of brain metastases. Staging was applied to patients with large metastases, as well as to metastases located near critical structures. In a group of 31 patients, treatment was carried out in 2 stages with 2-4 weeks interval. The mean tumor volume at the time of the first radiosurgery was 10.4 cm<sup>3</sup> (0.52 to 19.07; 95% CI: 8.2-12 cm<sup>3</sup>). The marginal dose at the first and second stages of radiosurgery ranged from 12 to 14.4 Gy, respectively. Median follow-up time was 169 days. Overall survival rate, local control, the incidence of complications, as well as changes in functional status were evaluated. Decrease in volume of tumors between irradiation sessions averaged 36.2%. Overall survival at 3, 6, 12 months was 70, 57.7 and 52%, respectively. Local control after 3, 6, 12 months was 92, 87 and 66%, respectively. Radionecrosis was found out in 2 patients. Increase of Karnofsky index in study group after treatment was by an average of 10 points (p=0.007). Thus, two-stage trained stereotactic radiosurgery can be a safe and effective alternative to surgical treatment of brain metastases without worsening the neurological status of patients.

**Key words:** *Gamma-Knife, brain metastases, radionecrosis, radiosurgery, staging, local control, overall survival, perifocal edema, recurrence.*

Medvedeva K.E.\* – Researcher, Radiologist; Lepilina O.G. – Med. Physicist. A. Tsyb MRRC. Baulin A.A. – Med. Physicist; Kvashnin K.M. – Neurosurgeon; Ilyalov S.R. – General Director, Neurosurgeon, C. Sc., Med. High-precision Radiology Center Gamma Clinic.

\*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: +79623700830 (11-91); e-mail.: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com.

## References

1. **Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vigneau F.D., Lai P., Sawaya R.E.** Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J. Clin. Oncol.*, 2004, vol. 22, no. 14, pp. 2865-2872.
2. **Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., Redig A.J., Lin N.U., Lee E.Q., Wen P.Y., Dunn I.F., Bi W.L., Weiss S.E., Haas-Kogan D.A., Alexander B.M., Aizer A.A.** Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.*, 2017, vol. 19, no. 11, pp. 1511-1521.
3. **Perlow H.K., Dibs K., Liu K., Jiang W., Rajappa P., Blakaj DM., Palmer J., Raval R.R.** Whole-brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery for cerebral metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2020, vol. 31, no. 4, pp. 565-573.
4. **Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A., Romano A., Enrici R.M.** Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat. Oncol.*, 2011, vol. 6, p. 48.
5. **Vogelbaum M.A., Angelov L., Lee S.Y., Li L., Barnett G.H., Suh J.H.** Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J. Neurosurg.*, 2006, vol. 104, no. 6, pp. 907-912.
6. **Han J.H., Kim D.G., Chung H.T., Paek S.H., Park C.K., Jung H.W.** Radiosurgery for large brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, vol. 83, no. 1, pp. 113-120.
7. **Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., Farnan N.** Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, vol. 47, no. 2, pp. 291-298.
8. **Lee C.C., Yen C.P., Xu Z., Schlesinger D., Sheehan J.** Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J. Neurosurg.*, 2014, vol. 120, no. 1, pp. 52-59.
9. **Serizawa T., Higuchi Y., Yamamoto M., Matsunaga S., Nagano O., Sato Y., Aoyagi K., Yomo S., Koiso T., Hasegawa T., Nakazaki K., Moriki A., Kondoh T., Nagatomo Y., Okamoto H., Kohda Y., Kawai H., Shidoh S., Shibasaki T., Onoue S., Kenai H., Inoue A., Mori H.** Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J. Neurosurg.*, 2018, vol. 131, no. 1, pp. 227-237.
10. **Hasegawa T., Kato T., Yamamoto T., Iizuka H., Nishikawa T., Ito H., Kato N.** Multisession gamma knife surgery for large brain metastases. *J. Neurooncol.*, 2017, vol. 131, no. 3, pp. 517-524.
11. **Dohm A., McTyre E.R., Okoukoni C., Henson A., Cramer C.K., LeCompte M.C., Ruiz J., Munley M.T., Qasem S., Lo H.-W., Xing F., Watabe K., Laxton A.W., Tatter S.B., Chan M.D.** Staged stereotactic radiosurgery for large brain metastases: local control and clinical outcomes of a one-two punch technique. *Neurosurgery*, 2018, vol. 83, no. 1, pp. 114-121.
12. **Kim J.W., Park H.R., Lee J.M., Kim J.W., Chung H.T., Kim D.G., Jung H.W., Paek S.H.** Fractionated stereotactic Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective, single center study. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 9, p. e0163304.
13. **Frischer J.M., Fraller A., Mallouhi A., Vogl U.M., Baier F., Ertl A., Gatterbauer B.** Evaluation of dose-staged Gamma Knife radiosurgical treatment method for high-risk brain metastases. *World Neurosurg.*, 2016, vol. 94, pp. 352-359.
14. **Shen C.J., Lim M., Kleinberg L.R.** Controversies in the therapy of brain metastases: shifting paradigms in an era of effective systemic therapy and longer-term survivorship. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2016, vol. 17, no. 9, p. 46.
15. **Yomo S., Hayashi M., Nicholson C.** A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J. Neurooncol.*, 2012, vol. 109, no. 1, pp. 159-165.

16. **Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O., Matsuda S., Ono J., Sato M., Iwadate Y., Saeki N.** Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, vol. 74, no. 5, pp. 1543-1548.
17. **Yomo S., Hayashi M.** A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat. Oncol.*, 2014, vol. 9, p. 132.
18. **Lovo E.E., Torres L.B., Campos F.J., Caceros V.E., Barahona K.E., Minervini M.H., Reyes W.A.** Two-session radiosurgery as initial treatment for newly diagnosed large, symptomatic brain metastases from breast and lung histology. *Cureus*, 2019, vol. 11, no. 8, p. e5472.
19. **Jagannathan J., Sherman J.H., Mehta G.U., Chin L.S.** Radiobiology of brain metastasis: applications in stereotactic radiosurgery. *Neurosurg. Focus*, 2007, vol. 22, no. 3, p. E4.
20. **Angelov L., Mohammadi A.M., Bennett E.E., Abbassy M., Elson P., Chao S.T., Montgomery J.S., Habboub G., Vogelbaum M.A., Suh J.H., Murphy E.S., Ahluwalia M.S., Nagel S.J., Barnett G.H.** Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases  $\geq 2$  cm. *J. Neurosurg.*, 2018, vol. 129, no. 2, pp. 366-382.
21. **Van de Haar J., Hoes L.R., Coles C.E., Seamon K., Fröhling S., Jäger D., Valenza F., de Braud F., De Petris L., Bergh J., Ernberg I., Besse B., Barlesi F., Garralda E., Piris-Giménez A., Baumann M., Apolone G., Soria J.C., Tabernero J., Caldas C., Voest E.E.** Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 665-671.