



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.015>



Чиж А.Г.✉, Гиземова О.А., Демешко П.Д., Минайло И.И., Новосельская О.А.,
Грачёв Ю.Н.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Влияние доз облучения на результаты предоперационной радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи – Чиж А.Г., Гиземова О.А.; общая концепция и дизайн исследования, научное редактирование, научное консультирование – Демешко П.Д.; научное редактирование, научное консультирование – Минайло И.И., Грачёв Ю.Н.; получение данных для анализа – Новосельская О.А.

Подана: 06.08.2022

Принята: 09.09.2022

Контакты: chizhag@gmail.com

Резюме

Цель. Определить взаимосвязь дозы облучения с показателями локального контроля и частоты осложнений при проведении предоперационной стереотаксической радиохирургии (пСРХ) у пациентов с крупными церебральными метастазами.

Материалы и методы. В исследование включены 54 пациента, которым проведено комбинированное лечение, включающее пСРХ на установке «Гамма-нож» и резекцию метастазов в головном мозге. Был выполнен ROC-анализ для предписанной дозы (ПД), максимального диаметра и объема опухоли. Определена оптимальная точка отсечения для показателя ПД, и в соответствии с этим выделены 2 группы пациентов, в каждую из которых вошло по 27 человек. Изучены показатели кумулятивной инцидентности локальных рецидивов и общей выживаемости (ОВ) для двух групп пациентов.

Результаты. Площадь под кривой для параметра ПД составила 0,758 (ДИ 0,577–0,939) с оптимальной точкой отсечения 17 Гр. При использовании ПД более данного значения кумулятивная инцидентность локального рецидива была ниже (log rank $p=0,04$). Максимальный диаметр и объем опухоли статистически значимого влияния на риск развития локального рецидива не оказали (AUC 0,329 и 0,334 соответственно). В исследуемых группах не зафиксировано случаев радионекроза. Медиана ОВ в группе пациентов с дозами облучения ≤ 17 Гр и > 17 Гр составила 22,4 и 20,7 месяца соответственно (log rank $p=1,0$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность использования доз > 17 Гр при пСРХ в составе комбинированной терапии крупных интракраниальных метастазов, что выражается в повышении локального контроля без увеличения риска осложнений.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, предоперационная стереотаксическая радиохирургия, Гамма-нож, эскалация дозы

Chyzh A.✉, Gizemova O., Demeshko P., Minailo I., Novoselskaya O., Grachev Yu.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Influence of Preoperative Stereotactic Radiosurgery Doses on Therapy Results in Patients with Brain Metastasis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic, writing the text of the article – Chyzh A., Gizemova O.; general concept and design of the study, scientific editing, scientific consulting – Demeshko P.; scientific editing, scientific consulting – Minailo I., Grachev Yu.; obtaining data for analysis – Novoselskaya O.

Submitted: 06.08.2022

Accepted: 09.09.2022

Contacts: chizhag@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the correlation between preoperative stereotactic radiosurgery (pSRS) doses and local recurrences and complication's rate for large brain metastasis.

Materials and methods. We have studied 54 cases of combined therapy for brain metastasis consisted of pSRS on Gamma Knife and surgical resection. Threshold for SRS dose was defined according to ROC-analysis as well as for the largest metastasis diameter and volume. Depending on the SRS dose we divided cases into two groups, each one consisted of 27 patients. The cumulative incidence of the local recurrences and overall survival for the two groups of patients were explored.

Results. Area under curve (AUC) for SRS doses was 0.758 (CI 0.577–0.939) with optimal threshold 17 Gy. Cumulative incidence of local recurrence was lower in the case of SRS doses larger than 17 Gy (log rank $p=0.04$). The largest diameter and tumor volume did not have statistically significant influence on the chance of local recurrence (AUC 0.329 and 0.334 respectively). There were no cases of radionecrosis. Median OS in the groups of patients with SRS doses ≤ 17 Gy and > 17 Gy were 22.4 and 20.7 months, respectively (log rank $p=1.0$).

Conclusion. Received results show high effectiveness of doses > 17 Gy for preoperative SRS as part of the combined therapy for large brain metastasis. Such approach can provide improved local control without increase in the complication rate.

Keywords: brain metastasis, preoperative SRS, Gamma Knife, dose escalation

■ ВВЕДЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) является одной из ведущих причин смерти онкологических пациентов и может развиваться при злокачественных опухолях любой локализации. Совершенствование методов диагностики и лечения привело к увеличению продолжительности жизни онкологических пациентов и, как следствие, увеличению частоты выявления МПГМ.

Особую группу среди МПГМ составляют крупные церебральные метастазы, часто вызывающие неврологический дефицит. Ведущую роль в лечении таких метастазов



играет хирургическое вмешательство, позволяющее быстро улучшить состояние пациента. Однако резекция метастаза в самостоятельном варианте характеризуется низким уровнем локального контроля (рецидивы возникают у половины пациентов при сроке наблюдения 1 год) и, в связи с этим, должна быть дополнена лучевыми методами [1, 2]. Применение послеоперационной стереотаксической радиохирургии (СРХ) и гипофракционированной стереотаксической лучевой терапии имеет преимущество перед облучением всего головного мозга (ОВГМ) ввиду снижения риска развития когнитивных нарушений, однако не предупреждает лептоменингеального распространения [3, 4].

Перспективным направлением в комбинированной терапии крупных интракраниальных метастазов является предоперационная радиохирургия (пСРХ). При этом необходимым условием является хирургическое удаление облученного очага в первые 24–72 часа после сеанса облучения, что позволяет предотвратить развитие нежелательных побочных явлений. Предполагается, что эффективность метода обусловлена воздействием на весь пул злокачественных клеток, и, при потенциальном распространении их во время операции на соседние участки либо в спинномозговую жидкость, у этих клеток меньше шансов вызвать локальный рецидив и лептоменингеальную прогрессию [5, 6]. Кроме того, облучаемый до операции метастаз имеет четкие контуры на МРТ, что позволяет очертить мишень без включения в целевой объем окружающей здоровой мозговой ткани и потенциально снизить риск постлучевых осложнений, в том числе радионекроза (РН) [6].

В ранних исследованиях, посвященных пСРХ [5–7], была продемонстрирована эффективность и безопасность данного метода. В этих работах использовались невысокие дозы облучения, ниже рекомендуемых RTOG 90-05 [8] для СРХ в самостоятельном варианте. Некоторые более поздние исследования, продолжающиеся и на сегодняшний день, проводятся с эскалацией дозы облучения, что, вероятно, поможет улучшить показатели локального контроля [9–11]. Тем не менее в литературе имеются весьма ограниченные данные о влиянии предписанной дозы (ПД) на результаты пСРХ, а оптимальная радиохирургическая доза до сих пор не определена.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ взаимосвязи дозы облучения с показателями локального контроля и частоты осложнений при проведении пСРХ у пациентов с крупными церебральными метастазами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 54 пациента, которым была проведена пСРХ на установке «Гамма-нож» модели Perfexion (Elekta, Швеция) на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с 2018 по 2022 год. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Из исследования исключались пациенты с нарушениями психического статуса, пациенты, отказавшиеся от обследования и лечения, а также имеющие противопоказания к хирургическому вмешательству либо показания к экстренному или срочному хирургическому вмешательству. Также в исследование не входили пациенты с противопоказаниями к проведению МРТ, пациенты с ранее проведенным ОВГМ

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Признак / Feature	Значение / Value
Пол / Sex:	
мужской (male)	24 (44,4%)
женский (female)	30 (55,6%)
Возраст, лет / Age, years	55,1±10,6
Локализация первичной опухоли / Primary cancer: рак легкого немелкоклеточный, абс. (%) / lung рак молочной железы, абс. (%) / breast меланوما, абс. (%) / melanoma рак почки, абс. (%) / kidney другие, абс. (%) / other, в том числе: – колоректальный рак, абс. (%) / colorectal – рак шейки и тела матки, рак яичников, абс. (%) / cervix and body of the uterus, ovarian – рак щитовидной железы, абс. (%) / thyroid	11 (20,4%) 9 (16,7%) 12 (22,2%) 12 (22,2%) 10 (18,5%) 4 (7,4%) 5 (9,3%) 1 (1,8%)
Общее число метастазов на момент первой операции у одного пациента / The number of metastases at the time of the first surgery in one patient: 1, абс. (%) 2, абс. (%) 3 и более, абс. (%) Среднее / Mean Разброс значений / Range of values	37 (68,5) 8 (14,8) 9 (16,7) 1,7 1–10
Время от пСРХ до операции, абс. (%) / Time from pSRS to operation: <24 ч. 24–48 ч.	52 (96,3) 2 (3,7)

либо локальной лучевой терапией очага, подлежащего хирургическому удалению, а также с лептоменингеальным поражением.

У всех пациентов один крупный очаг был удален после проведения пСРХ, на остальные имеющиеся интракраниальные метастазы проведена СРХ в самостоятельном варианте. Медиана максимального диаметра очагов, подвергшихся пСРХ, составила 3,3 (2,1–4,9) см, медиана объема – 11,5 (4,0–67,2) см³.

При проведении пСРХ мы руководствовались рекомендациями RTOG 90-05 [8], однако на начальных этапах исследования, во избежание постлучевых осложнений, допускали нагрузку на здоровый мозг $V_{12(3M)} \leq 10$ см³. В последующем, основываясь на собственных наблюдениях и анализе литературы, мы сочли возможным не снижать ПД ниже 15 Гр [8] даже при превышении данного показателя. Максимальная используемая ПД была 20 Гр в случаях относительно небольшого (<10 см³) объема метастатического очага. Медиана предписанной дозы составила 17,5 (13–20) Гр по 50% изодозе. Планы лечения обладали высокой конформностью, медиана индекса конформности Паддикка была 0,89 (0,77–0,93), медиана градиентного индекса – 2,69 (2,48–3,07). Медиана $V_{12(3M)}$ составила 10,33 (3,70–23,27) см³, медиана общего объема, облученного дозой 12 Гр ($V_{12(O+3M)}$), – 22,6 (9,02–92,9) см³.

Пример лечебного плана, результаты контрольной МРТ ГМ с КУ представлены на рис. 1 и 2.

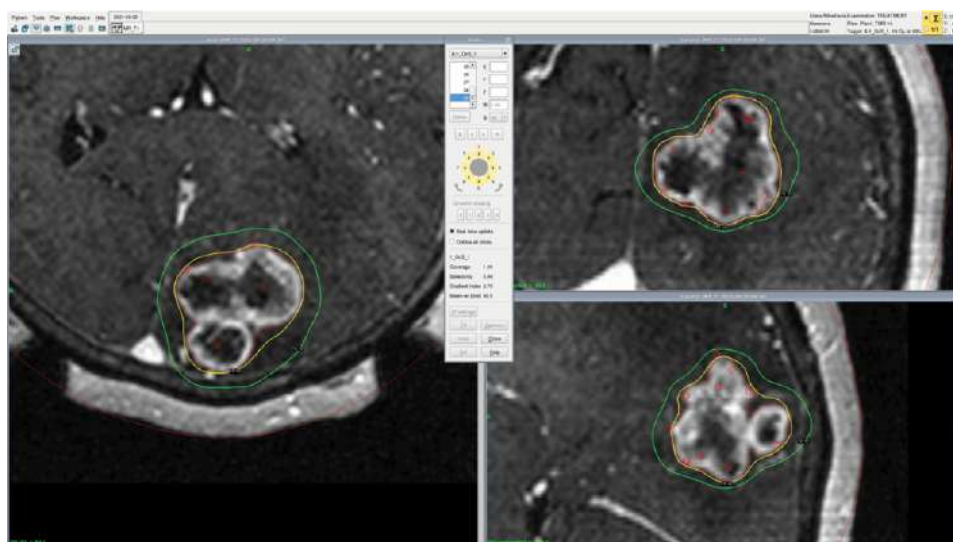


Рис. 1. Пример планирования доз облучения для проведения предоперационной СРХ у пациентки с метастазом меланомы в программе «Gamma Plan»

Fig. 1. Example of preoperative SRS planning for patient with melanoma metastasis

Максимальный диаметр метастаза – 30,9 мм, объем метастаза – 10,88 см³, желтый контур – ПД 18 Гр, зеленый контур – 12 Гр, индекс конформности Паддика – 0,93, градиентный индекс – 2,6.

СРХ в самостоятельном варианте на очаги, не подлежащие хирургической резекции, была проведена в дозах, рекомендованных RTOG 90-05 [8].

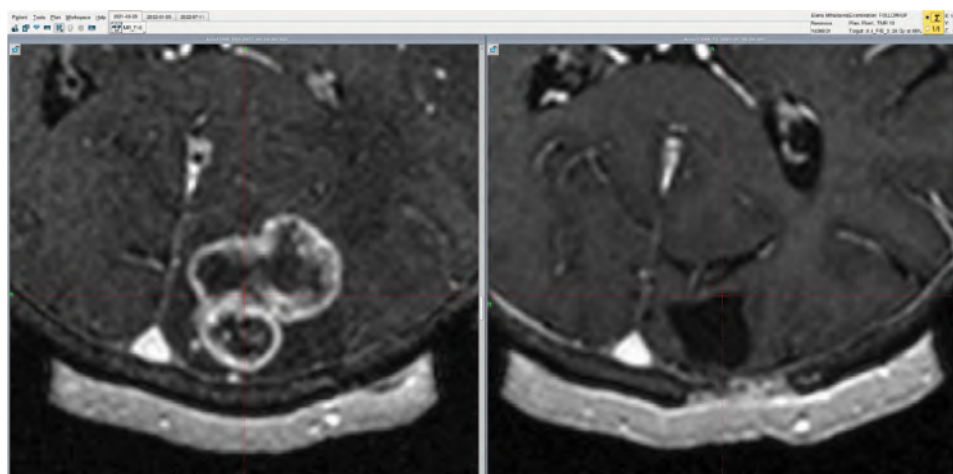


Рис. 2. Данные первичного исследования в сентябре 2021 г. и контрольной МРТ ГМ с КУ в апреле 2022 г.

Fig. 2. MRI before treatment in september 2021 and after treatment in april 2022

Полнота резекции метастаза оценивалась по данным послеоперационной МРТ головного мозга, проводимой в первые 48 часов после операции. Удаление оценивалось как макроскопически неполное при выявлении очагов накопления контрастного препарата в полости резекции метастаза на первом послеоперационном контроле.

Дальнейшее наблюдение за пациентами включало МРТ каждые 3 месяца (либо при необходимости в более ранние сроки) с оценкой результатов с помощью программы «Gamma Plan», физикальное обследование пациента с участием радиационного онколога, нейрохирурга, невролога, а также специалиста по профилю первичной опухоли.

В случаях выявления при проведении контрольных МРТ очагов накопления контрастного вещества в полости резекции и прилежащих оболочках головного мозга ситуация оценивалась как локальное прогрессирование. Очаги накопления контрастного вещества в областях головного мозга, отдаленных от зоны облучения и операции, трактовались как вновь выявленные метастазы.

Учитывая, что потеря локального контроля в головном мозге является одним из наиболее неблагоприятных явлений, обуславливающих дальнейшее течение заболевания и общую выживаемость, был проведен анализ влияния различных факторов на развитие локального рецидива. Использован метод построения ROC-кривых, определены площадь под ними (AUC) и оптимальное значение точки отсечения для ПД, объема и максимального диаметра опухоли.

Для расчета показателей общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной инцидентности (КИ) локального рецидива для полученных групп пациентов был применен метод Каплана – Мейера. Статистическая значимость различий в ОВ и кумулятивной инцидентности оценивалась с помощью log-rank критерия. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics (версия 20) и MedCalc (версия 20).

Кроме этого, проанализирована частота следующих осложнений: кровоизлияние, ликворея, менингит, радионекроз. Тяжесть постлучевых осложнений оценена согласно критериям CTCAE v.5.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов медиана значения ПД составила 17,5 Гр (Q1–3: 15,0–19,3). Данные об анализируемых показателях представлены в табл. 2.

При проведении ROC-анализа площадь под кривой для параметра ПД составила 0,758 (ДИ 0,577–0,939) с оптимальной точкой отсечения 17 Гр. Максимальный

Таблица 2
Результаты количественной оценки показателей
Table 2
Results of quantitative analysis

Показатель / Variable	Медиана (Q1–3) / Median
ПД, Гр / Dose, Gy	17,5 (15,0–19,3)
Максимальный диаметр опухоли, мм / Maximal tumor diameter, mm	32,7 (27,8–39,3)
Объем опухоли, см ³ / Tumor volume, cm ³	11,5 (6,6–18,5)

Таблица 3
Результаты ROC-анализа
Table 3
Results of ROC-analysis

Показатель / Variable	AUC	95% ДИ	p _{auc}	Оптимальная точка разделения значений показателя / Optimal threshold for variables
ПД, Гр / Dose, Gy	0,758	0,577–0,939	0,01	≤17
Максимальный диаметр опухоли, мм / Maximal tumor diameter, mm	0,329	0,134–0,524	0,3	>30,9
Объем опухоли, см ³ / Tumor volume, cm ³	0,334	0,107–0,561	0,3	>10,1

диаметр и объем опухоли статистически значимого влияния на риск развития локального рецидива не оказали (AUC 0,329 и 0,334 соответственно). Результаты ROC-анализа исследуемых показателей представлены в табл. 3 и на рис. 3.

На основе значения показателя ПД когорта разделена на 2 группы, в каждую из которых вошло по 27 пациентов. При дозе облучения >17 Гр не было выявлено ни одного случая развития локального рецидива. При дозе облучения ≤17 Гр локальный рецидив развился в 4 (14,8%) случаях. При этом в 3 случаях локальный рецидив вовлекал прилежащие оболочки головного мозга.

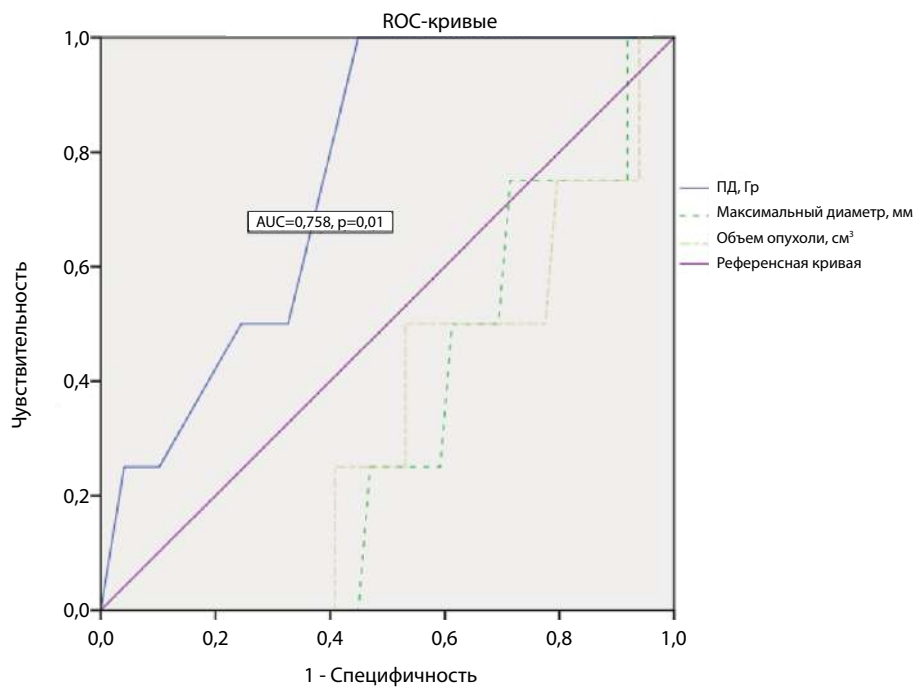


Рис. 3. ROC-анализ эффективности предписанной дозы в развитии локального рецидива
Fig. 3. ROC-analysis for the effectiveness of SRS doses in local recurrence

При оценке отдаленных результатов медиана периода наблюдения составила 16,2 месяца. При этом 6-месячная, 1-годичная и 2-летняя кумулятивная инцидентность локальных рецидивов в группе с дозами облучения ≤ 17 Гр составила $4,2 \pm 4,1\%$, $19,3 \pm 8,7\%$, $19,3 \pm 8,7\%$ соответственно, а в группе с дозами облучения >17 Гр была равна 0% ($p=0,04$) (рис. 4).

Остаточная опухоль по данным МРТ, выполненной в течение 48 часов после операции, определялась у 2 пациентов (в 7,4% случаев) из группы с ПД ≤ 17 Гр. При этом рост остаточного компонента у этих пациентов при дальнейшем наблюдении выявлен не был. В группе с ПД >17 Гр подлежащие резекции опухоли были тотально удалены.

За период наблюдения у 1 пациентки (1,8%) с метастазом рака молочной железы в мозжечке ($D_{\max}=3,1$ см, $V=11,8$ см³, ПД 17 Гр) развилась острая нейротоксичность IV ст., обусловленная кровоизлиянием в опухоль в первые сутки после СРХ и развитием окклюзионной гидроцефалии. Пациентка была оперирована в экстренном

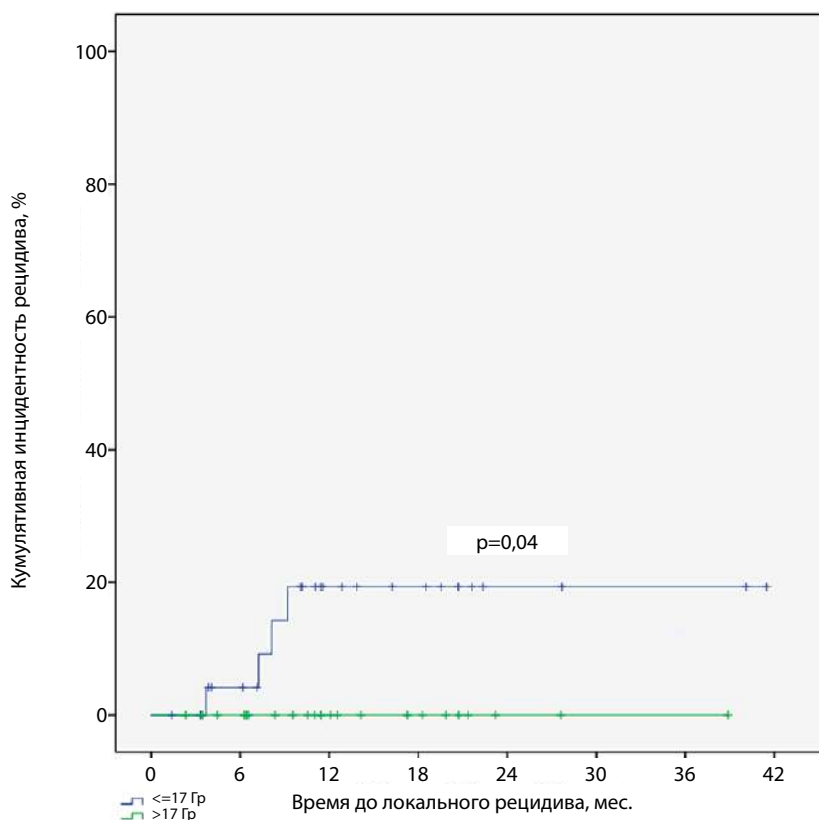


Рис. 4. Кумулятивная инцидентность локального рецидива в группах пациентов с дозами облучения <17 Гр и >17 Гр

Fig. 4. Cumulative incidence of local recurrence among patients with radiation doses <17 Gy and >17 Gy



Таблица 4
Осложнения в группах пациентов с дозой облучения ≤ 17 Гр и > 17 Гр
Table 4
Complications among patients with radiation doses ≤ 17 Gy and > 17 Gy

Группы пациентов с дозами облучения / Patient groups with SRS doses	Кровоизлияние в полость удаленного метастаза, абс. (%) / Hemorrhage in resection cavity	Кровоизлияние после СРХ, абс. (%) / Hemorrhage after SRS	Ишемические нарушения, абс. (%) / Ischemic changes	Менингит, абс. (%) / Meningitis	Всего, абс. (%) / Overall
> 17 Гр (27 человек) / > 17 Gy (27 patients)	0	0	1 (3,7%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)
< 17 Гр (27 человек) / < 17 Gy (27 patients)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0	1 (3,7%)	3 (11,1%)
Всего (54 пациента) / Overall (54 patients)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	5 (9,3%)

порядке, после чего ее состояние улучшилось. У остальных пациентов не наблюдалось острой постлучевой токсичности выше II ст. При анализе данных МРТ не было зарегистрировано ни одного случая радионекроза.

Послеоперационные осложнения в общей когорте развились у 4 человек (7,4%) и включали 2 случая ликвореи, осложненной менингитом (с полным разрешением на фоне антибиотикотерапии), 1 случай развития ишемических изменений (связанный с повреждением ветвей передней мозговой артерии), а также отсроченное кровоизлияние в полость удаленной опухоли (на 7-е сутки после хирургического вмешательства). Грубая неврологическая симптоматика развилась у 2 из этих пациентов, в последующем произошло восстановление дефицита. В подгрупповом анализе статистически значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений в группах с дозой облучения ≤ 17 Гр и > 17 Гр выявлено не было ($p=0,7$).

Случаев периоперационной летальности не было.

Следует отметить, что статистически значимых различий в показателях ОВ между двумя группами выявлено не было. Медиана общей выживаемости в группе с ПД < 17 Гр составила 22,4 месяца, в группе с ПД > 17 Гр – 20,7 месяца ($p=1,0$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день пСРХ является, пожалуй, наиболее перспективным методом лучевого воздействия в составе комбинированного лечения крупных церебральных метастазов, который обеспечивает высокий уровень локального контроля при низком риске осложнений [12–14]. Тем не менее пока не уточнены оптимальные радиохирургические дозы для пСРХ. При проведении СРХ в самостоятельном варианте основным ориентиром являются рекомендации RTOG 90-05 [8], которые определяют для очагов размером < 2 см в максимальном диаметре краевую дозу 24 Гр, размером 2,1–3 см – 18 Гр, а для очагов, превышающих 3 см, – 15 Гр. Кроме того, в литературе имеются данные о значимости показателя V_{12} , превышающего 10 см^3 , в развитии симптоматического РН, при этом в указанный объем включается и опухоль, и здоровая мозговая ткань [15]. Вероятно, что в случае пСРХ этот показатель

не является актуальным, так как опухоль удаляется в ближайшее время после СРХ. Другие работы продемонстрировали значение объема здорового мозга, получившего дозу 12 Гр. Так, B.J. Blonigen et al. показали высокий риск симптоматического РН при $V_{12(3M)} > 7,85 \text{ см}^3$ [16], а G. Minniti et al. – при $> 8,5 \text{ см}^3$ [17].

Первое, опубликованное в 2014 г., исследование данного метода A.L. Asher et al. [7] включало 47 пациентов, которым была проведена пСРХ. Радиохирургия проводилась на линейном ускорителе, медиана ПД составила 14 Гр (11,6–18 Гр) по 80% изодозе. Авторы получили высокие показатели локального контроля: 6-месячный – 97,8%, 1-годичный – 85,6%, 2-летний – 71,8% без увеличения риска послеоперационных осложнений. Это исследование не показало взаимосвязи ПД и частоты развития местных рецидивов, однако следует подчеркнуть, что авторами были использованы низкие дозы, ниже рекомендуемых RTOG 90-05 [8] примерно на 20%. Напротив, максимальный диаметр очагов $> 3,4 \text{ см}$ и объем $> 10 \text{ см}^3$ статистически значимо увеличивали риск локальных рецидивов. Работы K.R. Patel et al. показали невысокий риск развития симптоматического РН при пСРХ: 4,9% в исследовании 2016 г. [6] и 5,6% в исследовании 2017 г. [5] – при использовании аналогичных ПД.

Учитывая продемонстрированную безопасность данного метода, были начаты исследования с эскалацией дозы облучения, ставящие целью определить максимальную толерантную дозу пСРХ и, насколько возможно, улучшить локальный контроль при крупных опухолях. Так, S.M. Sittenfeld et al. [11] начали свое исследование с доз, рекомендованных RTOG 90-05 [8] для каждого размера опухоли, и увеличивали их с шагом 3 Гр. Другие начинали с более низких доз, но с использованием отступов от видимого на МРТ контура очага [12]. Предварительные результаты подтверждают хорошую переносимость пСРХ и вселяют надежду на увеличение эффективности при эскалации ПД.

В нашем исследовании, в отличие от данных A.L. Asher et al. [7], в однофакторном анализе не было выявлено взаимосвязи частоты местных рецидивов с максимальным диаметром и объемом опухоли, однако наблюдалось улучшение показателей локального контроля в группе пациентов, где были применены более высокие дозы ($> 17 \text{ Гр}$). Анализ кумулятивной инцидентности локальных рецидивов показал статистически значимые различия в группах с дозами $\leq 17 \text{ Гр}$ и $> 17 \text{ Гр}$. Тем не менее не было выявлено увеличения частоты постлучевых осложнений при подведении более высоких доз. Следует подчеркнуть, что хирургическая резекция была проведена у подавляющего большинства пациентов уже в первые сутки после СРХ, что, вероятно, снизило риск острой лучевой токсичности. Мы не наблюдали случаев развития радионекроза по данным МРТ даже при превышении рекомендуемых значений V_{12} . Хотя исследование проведено на небольшой группе пациентов и вопрос оптимальной ПД остается дискуссионным, нам представляется целесообразной эскалация дозы при пСРХ крупных церебральных метастазов с целью улучшения показателей локального контроля.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют расценивать пСРХ как эффективный и безопасный метод лучевого воздействия в составе комбинированной терапии крупных интракраниальных метастазов. При этом подведение доз $> 17 \text{ Гр}$ статистически значимо улучшило уровень локального контроля без увеличения риска осложнений.



Однако необходимы дальнейшие исследования на большей группе пациентов для определения оптимальной радиохирургической дозы для пСПХ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. (2011) 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*, vol. 29, no 2, pp. 134–141.
2. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *JAMA*, vol. 280, no 17, pp. 1485–1489.
3. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. (2017) Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, vol. 18, no 8, pp. 1049–1060.
4. Eaton B.R., LaRiviere M.J., Kim S., Prabhu R.S. (2015) Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol*, vol. 123, no 1, pp. 103–111.
5. Patel K.R., Burri S.H., Boselli D. (2017) Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to post-operative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *J Neurooncol*, vol. 131, no 3, pp. 611–618.
6. Patel K.R., Burri S.H., Asher A.L. (2016) Comparing preoperative with postoperative stereotactic radiosurgery for resectable brain metastases. *Neurosurgery*, vol. 79, no 2, pp. 279–285.
7. Asher A.L., Burri S.H., Wiggins W.F. (2014) A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 88, no 4, pp. 899–906.
8. Shaw E., Scott Ch., 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.
9. *Dose Escalation Trial of Neoadjuvant Radiosurgery for the Treatment of Metastatic Brain Tumors*, *ClinicalTrials.gov* [Electronic resource]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03163368> (accessed 15.08.2022).
10. Diehl C.D., Shiban E., Straube C. (2019) Neoadjuvant stereotactic radiosurgery for intracerebral metastases of solid tumors (NepoMUC): a phase I dose escalation trial. *Cancer Commun*, vol. 39, no 73.
11. Sittenfield S.M., Murphy E.S. (2020) *Neoadjuvant radiosurgery shows efficacy for large brain metastases*. Available at: <https://www.onclive.com/view/neoadjuvant-radiosurgery-shows-efficacy-for-large-brain-metastases> (accessed 15.08.2022).
12. Prabhu R.S., Patel K.R., Press R.H. (2018) Preoperative vs postoperative radiosurgery for resected brain metastases: a review. *J. Neurosurg.*, vol. 84, no 1, pp. 19–29.
13. Routman D.M., Yan E., Vora S. (2018) Preoperative stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, art 959.
14. Vetlova E., Golbin D.A., Golanov A.V. (2017) Preoperative stereotactic radiosurgery of brain metastases: preliminary results. *Cureus*, vol. 9, no 12, p. 1987.
15. Korytko T., Radivoyevitch T., Colussi V. (2006) 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 64, no 2, pp. 419–424.
16. Blonigen B.J., Steinmetz R.D., Levin L. (2010) Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no 4, pp. 996–1001.
17. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G. (2011) Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat. Oncol.*, vol. 6, p. 48.