



ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

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

Цель. Изучить показатели и факторы прогноза общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при почечно-клеточном раке после проведения стереотаксической радиохирургии (СРХ).

Материал и методы. Проанализированы результаты СРХ 62 пациентов, имеющих в головном мозге от 1 до 10 метастазов диаметром не более 3 см. Все пациенты имели статус по шкале Карновского не менее 70%, не имели экстракраниального прогрессирования, либо имелись резервы системного лечения. Изучены показатели ОВ и определены прогностические факторы после проведения СРХ.

Результаты. Медиана ОВ в общей когорте составила 18,0 месяца. Выявлены статистически значимые различия в показателе ОВ у пациентов с единичным и одиночными метастазами по сравнению с подгруппой пациентов с множественными очагами (медианы ОВ составили соответственно 20,0 месяца, 16,6 месяца, 10,6 месяца). Медиана ОВ при однократном сеансе СРХ составила 14,3 месяца, при 2 сеансах – 19,8 месяца, а при 3 и более сеансах достигнута не была. Факторами, влиявшими на показатели ОВ, являлись число метастазов и факт проведения повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании.

Заключение. Проведение СРХ при метастазах рака почки в головном мозге обеспечивает удовлетворительные показатели ОВ у пациентов с хорошим функциональным статусом и контролируемым экстракраниальным процессом.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастатическое поражение головного мозга, радиохирургия, общая выживаемость

Objective. To study the indicators and predictors of overall survival (OS) of patients with metastatic brain lesion in renal cell carcinoma after stereotactic radiosurgery (SRS).

Methods. The results of SRS of patients (n= 62) with 1 – 10 metastases in the brain with a diameter of no more than 3 cm were analyzed. A status on the Karnofsky scale was of at least 70%, without extracranial progression, or there are reserves of systemic treatment. The OS parameters were studied and the prognostic factors after SRS were determined.

Results. The median OS was 18.0 months. Statistically significant differences in OS were revealed in patients with single and solitary metastases compared to the subgroup of patients with multiple foci (median OS were 20.0 months, 16.6 months, 10.6 months, respectively). The median OS with a single SRS session was 14.3 months, with 2 sessions – 19.8 months, and with 3 or more sessions it was not achieved. The factors influenced on OS indicators were the number of metastases and the fact of repeated sessions of SRS with intracranial progression.

Conclusion. SRS for metastases of kidney cancer in the brain provides satisfactory OS values in patients with good functional status and a controlled extracranial process.

Keywords: renal cell carcinoma, brain metastasis, radiosurgery, overall survival.

Novosti Khirurgii. 2022 Jul-Aug; Vol 30 (4): 366-372

The articles published under CC BY NC-ND license

Long-Term Results of Radiosurgical Treatment of Intracranial Metastasis of Renal Cell Cancer

P. Dziameshka



Научная новизна статьи

Впервые изучены отдаленные результаты применения стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» в Республике Беларусь у 62 пациентов с интракраниальными метастазами рака почки. Показана возможность достижения удовлетворительных показателей общей выживаемости как у пациентов с единичным метастазом, так и при множественном поражении головного мозга.

What this paper adds

The long-term results of the application of stereotactic radiosurgery using the «Gama Knife» in 62 patients with intracranial metastases of kidney cancer were studied. It is possible to achieve satisfactory overall survival rates both in patients with a single metastasis and in patients with multiple brain lesions has been shown in this article.

Введение

Совершенствование методов диагностики

и улучшение качества противоопухолевой терапии на современном этапе привело к значительному увеличению продолжительности жизни

онкологических пациентов и, как следствие, возрастающей частоте регистрации метастазов в головном мозге. По данным различных исследований, интракраниальное метастатическое поражение выявляется более чем у 10-20% пациентов с распространенным онкологическим процессом и является одной из основных причин их смерти [1]. Одной из частых причин метастатического поражения головного мозга является почечно-клеточный рак (ПКР), интракраниальные метастазы которого выявляются у 4-17% пациентов [2, 3].

Большинство существующих в настоящее время противоопухолевых лекарственных препаратов в данном случае малоэффективны, а хирургическое удаление далеко не всегда возможно в связи с расположением очагов в неоперабельных зонах, распространенностью метастатического процесса либо высоким риском анестезиологического пособия. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) остается стандартом лечения при противопоказаниях к хирургическому лечению, а также при множественном метастатическом поражении. Этот метод обеспечивает медиану общей выживаемости (ОВ) в среднем около 4 месяцев [4]. При этом качество жизни пациентов, прошедших ОВГМ, во многих случаях снижается в связи с развитием нейрокогнитивных нарушений [5].

В последнее время все большую значимость в лечении метастатического поражения головного мозга приобретает стереотаксическая радиохирургия (СРХ) в связи с высоким уровнем локального контроля и низким процентом осложнений. Она применяется самостоятельно при лечении небольших по объему очагов, в том числе и расположенных

в функционально значимых областях мозга, недоступных для хирургического вмешательства. Существенным преимуществом является более низкая частота когнитивных нарушений после проведения радиохирургии в сравнении с ОВГМ [6].

Цель. Оценить выживаемость пациентов, страдающих почечно-клеточным раком с метастатическим поражением головного мозга, подвергнутых СРХ на аппарате «Гамма-нож», а также проанализировать влияние на отдаленные результаты различных прогностических факторов.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили данные 62 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым была проведена интракраниальная СРХ в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 2017 по 2020 г. Критериями включения в исследование являлись следующие: гистологически подтвержденный ПКР; число выявленных очагов не более 10, максимальный размер очага не более 3 см в диаметре; функциональный статус по шкале Карновского не менее 70%; отсутствие экстракраниальных метастазов либо наличие резервов системной терапии при экстракраниальном метастатическом процессе.

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

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

Таблица 1

| Общая характеристика пациентов | |
|--|------------|
| Показатель | Значение |
| Число пациентов | 62 |
| Пол | |
| Мужской, абс. (%) | 41 (66,1%) |
| Женский, абс. (%) | 21 (33,9%) |
| Медиана возраста | 62 (32-71) |
| ≤65, абс. (%) | 42 (67,7%) |
| >65, абс. (%) | 20 (32,3%) |
| Число метастазов на момент первого сеанса радиохирургии у одного пациента: | |
| Медиана | 2 |
| 1 (единственный), абс. (%) | 29 (46,8%) |
| 2-3 (одиночные), абс. (%) | 18 (29,0%) |
| 4-10 (множественные), абс. (%) | 14 (24,2%) |
| ОВГМ после СРХ не проводилось, абс. (%) | 59 (95,2%) |
| ОВГМ после СРХ проводилось, абс. (%) | 3 (4,8%) |
| Число сеансов СРХ: | |
| 1, абс. (%) | 42 (67,7%) |
| 2, абс. (%) | 10 (16,1%) |
| 3-7, абс. (%) | 8 (12,9%) |

Радиохирургическое лечение осуществлялось на аппарате «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Sweden). Всем пациентам выполнялась фиксация стереотаксической рамы под местной анестезией, проводилась топометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения с шагом сканирования 1 мм в режиме T1-взвешенных изображений с контрастным усилением двойной дозой препаратов гадолиния (двойное контрастирование). В некоторых случаях для получения дополнительной информации применялись другие режимы МРТ, а также компьютерная томография. Для планирования использовалась программа GammaPlan (версия 10.1).

Мишенью для СРХ являлись очаги патологического накопления контрастного вещества. Краевая доза, подведенная на мишень, составляла 15-24 Гр. При выборе подводимой на очаг дозы руководствовались следующими критериями (учитывая объем мозга, получившего дозу 12 Гр (не более 10 см³): при размере метастаза до 1 см в диаметре предписанная краевая доза составляла 20-24 Гр; при размере метастаза 2-3 см в диаметре предписанная краевая доза составляла 18-19 Гр; при метастазах в стволе головного мозга предписанная краевая доза составляла 15-18 Гр.

Наблюдение за пациентами включало проведение контрольных магнитно-резонансных исследований головного мозга с интервалами 3 месяца, при выявлении дальнейшего интракраниального прогрессирования (дистантного и локального) рассматривался вопрос о следующих вариантах лечения: хирургическое лечение (при крупных единичных метастазах, доступных хирургическому лечению, и отсутствии противопоказаний к анестезиологическому пособию); повторная радиохирurgia (при общем удовлетворительном состоянии пациента и наличии резерва для повторного стереотаксического облучения); ОВГМ (при противопоказаниях к хирургическому лечению и исчерпанных возможностях проведения СРХ); симптоматическая терапия (при дальнейшей непереносимости специального лечения).

Статистика

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). За начало наблюдения принималась дата первого сеанса СРХ, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины

(общая выживаемость – ОВ). 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. Уровень значимости p принимали равным 0,05. При значениях $p < 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты

Медиана наблюдения после проведения первого сеанса СРХ составила 20,7 месяца. Медиана ОВ в общей когорте составила 18,0 месяца, 1-летняя, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – 67,9±6,3%, 34,4±3,6% и 30,1±3,9% соответственно.

При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов выступали следующие: пол, возраст пациентов, число облученных очагов при первой СРХ, число сеансов СРХ, проведение «спасительного» ОВГМ. В таблице 2 представлены результаты моновариантного анализа между переменными.

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

Согласно полученным данным, ОВ пациентов с единичным метастазом и ОВ пациентов со множественными метастазами (2-3) статистически значимо между собой не различались (медианы, 1-летняя ОВ составили соответственно 20,0 месяца, 78,4±5,2%; 16,0 месяца, 67,3±5,6%, $p=0,07$), при этом получена статистически значимая разница в показателе по сравнению с подгруппой пациентов с множественным поражением головного мозга (медиана, 1-летняя ОВ составили соответственно 10,6 месяца, 43,5±5,5%; $p_{\text{единичный против множественных}} = 0,02$, $p_{\text{одиночные против множественных}} = 0,03$) (рисунок).

Отдельно были проанализированы результаты лучевого лечения в зависимости от числа проведенных сеансов СРХ. Согласно полученным данным, ОВ в значительной мере коррелировала с возможностью продолжать выполнение повторных курсов радиохирургии при раннем выявлении интракраниального прогрессирования и возможностью продолжения системной терапии, в частности, в случаях проведения трех и более сеансов СРХ (медиана не достигнута, 1-летняя и 3-летняя выживаемость – 87,5±5,1% и 75,0±15,5% соответственно).

| Однофакторный анализ между переменными | | |
|---|------------------|-----------------------|
| Переменные | Медиана ОВ, мес. | P _{log-rank} |
| Пол: | | 0,9 |
| Мужской | 18,4 | |
| Женский | 18,3 | |
| Возраст (годы): | | 0,3 |
| ≤65 | 19,0 | |
| >65 | 11,8 | |
| Число облученных метастазов во время первого сеанса СРХ | | 0,04 |
| 1 | 20,0 | |
| 2-3 | 16,6 | |
| 4-10 | 10,6 | |
| Число сеансов СРХ | | 0,02 |
| 1 | 14,3 | |
| 2 | 19,8 | |
| 3-7 | Не достигнута | |
| ОВГМ после СРХ не проводилось | 18,4 | 0,9 |
| ОВГМ после СРХ проводилось | 16,6 | |

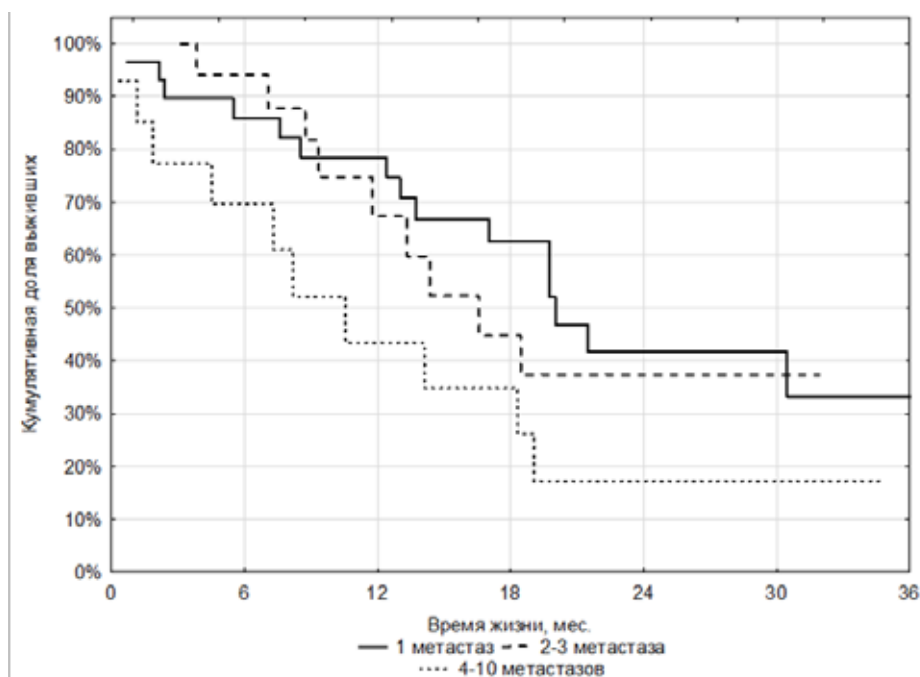


Рис. ОВ в зависимости от числа облученных метастазов.

Обсуждение

Исторически ОВГМ рассматривалось как основной метод лечения пациентов с множественным метастатическим поражением головного мозга. Однако данная парадигма в настоящее время претерпела существенные изменения благодаря данным нескольких рандомизированных исследований, в которых сравнивали ОВГМ плюс СРХ и СРХ в самостоятельном виде. Эти исследования продемонстрировали более низкие показатели нейрокогнитивных нарушений после стереотаксического облучения без ущерба для общей выживаемости [7, 8].

Вместе с тем исследователи, принимая во

внимание радиобиологические особенности почечно-клеточного рака, а именно радиорезистентность при проведении лучевой терапии стандартными разовыми дозами (2-3 Гр), задаются вопросом о целесообразности проведения ОВГМ. В частности, S. Ning et al. в исследовании *in vitro* продемонстрировали на модели человеческой линии ПКР (Caki, A498), что нечувствительность данной злокачественной опухоли к малым разовым дозам облучения обусловлена ее низким α/β отношением [9].

В настоящее время опубликовано по меньшей мере три крупных ретроспективных исследований по оценке отдаленных результатов ОВГМ у пациентов с метастазами ПКР: первое

исследование, проведенное М. Wroński et al. [10], продемонстрировало медиану общей выживаемости 3,3 месяца, при этом у 76% пациентов смерть была обусловлена неврологическими причинами. Годом позже S. Culine et al. опубликовали еще одно исследование, посвященное дальнейшему изучению вопроса о том, подходит ли ОВГМ для лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга при ПКР. [11]. Медиана выживаемости пациентов, получавших только лучевую терапию, составляла 4 месяца по сравнению с 1 месяцем у пациентов, которые не подвергались никакому специальному лечению, и 10 месяцами у пациентов, перенесших хирургическое лечение. В 2004 году S.B. Cannady et al. [12] показали сопоставимые показатели выживаемости: медиана ОВ после ОВГМ у 46 пациентов составила 3,3 месяца. Кроме того, были оценены отдаленные результаты для различных прогностических групп (по классификации RPA): медиана выживаемости для классов RPA I, II и III составляла 8,5, 3 и 0,6 месяца соответственно, но статистически значимой разницы между тремя классами не наблюдалось.

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

Крупное проспективное исследование, опубликованное в 2014 г. М. Yamamoto et al. (JLGGK 0901), продемонстрировало лучшие показатели ОВ у компенсированных пациентов с единственным метастазом в головном мозге, однако не обнаружило различий между группами пациентов с 2-4 и 5-10 очагами, что позволило расценивать СРХ в самостоятельном варианте как перспективный вариант лечения пациентов с множественными метастазами.

В нашем исследовании при анализе влияния на прогноз числа метастатических очагов в головном мозге получена лучшая медиана ОВ в группах пациентов с 1 метастазом на момент первой радиохirurgии (медиана ОВ — 20,0 месяца) и 2-3 метастазами (медиана ОВ — 16,6 месяца, различия статистически не значимы). Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между данным показателем в этих группах и в группе пациентов с 4–10 метастазами, где медиана составила 10,6 месяца. Од-

нако и в этой группе ОВ была выше, чем при проведении ОВГМ в самостоятельном варианте [2, 4]. Это подтверждает актуальность радиохirurgического лечения при множественном метастатическом поражении головного мозга.

При возникновении интракраниальной прогрессии (дистантной и локальной) ОВГМ проводилось только при наличии лептоменингеального распространения и невозможности провести хирургическое или радиохirurgическое лечение. Если было возможно, проводились повторные сеансы СРХ (от 2 до 7). Наше исследование подтвердило литературные данные [14] о целесообразности этого метода при лечении внутричерепных рецидивов. Так, медиана ОВ при однократном сеансе СРХ составила 14,3 месяца, при 2 сеансах — 19,8 месяца, а при 3 и более сеансах на момент проведения анализа достигнута не была. Сопоставимые результаты были продемонстрированы в работе С. Fritz et al., включавшей 42 пациента с метастатическим поражением головного мозга, которым было проведено от 2 до 6 сеансов СРХ. В группе пациентов с классом RPA I-II 3-летняя ОВ составила 73% [15].

Заключение

Проведение стереотаксической радиохirurgии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при ПКР характеризуется относительно удовлетворительными результатами, при этом ОВ пациентов с единичным метастазом и ОВ пациентов с одиночными метастазами (2-3) статистически значимо между собой не различались, получена статистически значимая разница в показателе по сравнению с подгруппой пациентов с множественным поражением головного мозга. Проведение повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании позволяет значительно продлить жизнь пациентов с удовлетворительным общим статусом и возможностью продолжать системную терапию.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (в рамках задания 03.07 «Разработать и внедрить метод лечения пациентов, страдающих первичным и метастатическим раком почки, с использованием стереотаксической лучевой терапии» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение

качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Автор заявляет, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты. Одобрение этического комитета

Исследование одобрено комитетом по этике РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2865-72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149
2. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov;30(4):843-52. doi: 10.1016/s0094-0143(03)00056-9
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):745-51. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0
4. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2
5. Rades D, Janssen S, Dziggel L, Blanck O, Bajrovic A, Veninga T, Schild SE. A matched-pair study comparing whole-brain irradiation alone to radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy alone in patients irradiated for up to three brain metastases. *BMC Cancer.* 2017 Jan 6;17(1):30. doi: 10.1186/s12885-016-2989-3
6. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1665-72. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8
7. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ.

- Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer.* 1997 Dec 15;80(12 Suppl):2519-28. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-cnrcr26>3.3.co;2-t
8. Wrynski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):753-9. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00006-0
 9. Culine S, Bekradda M, Kramar A, Rey A, Escudier B, Droz JP. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2548-53. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981215\)83:12<2548::AID-CNCR21>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981215)83:12<2548::AID-CNCR21>3.0.CO;2-4)
 10. Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, Barnett GH, Suh JH. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1):253-58. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00818-6
 10. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0
 11. Fritz C, Borsky K, Stark LS, Tanadini-Lang S, Kroeze SGC, Krayenbühl J, Guckenberger M, Andratschke N. Repeated Courses of Radiosurgery for New Brain Metastases to Defer Whole Brain Radiotherapy: Feasibility and Outcome With Validation of the New Prognostic Metric Brain Metastasis Velocity. *Front Oncol.* 2018 Nov 22;8:551. doi: 10.3389/fonc.2018.00551. eCollection 2018.

REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2865-72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149
2. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov;30(4):843-52. doi: 10.1016/s0094-0143(03)00056-9
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):745-51. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0
4. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis

- CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2
5. Rades D, Janssen S, Dziggel L, Blanck O, Bajrovic A, Veninga T, Schild SE. A matched-pair study comparing whole-brain irradiation alone to radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy alone in patients irradiated for up to three brain metastases. *BMC Cancer.* 2017 Jan 6;17(1):30. doi: 10.1186/s12885-016-2989-3
6. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1665-72. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8
7. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer.* 1997 Dec 15;80(12 Suppl):2519-28. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-cncr26>3.3.co;2-t
8. Wrynski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):753-9. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00006-0
9. Culine S, Bekradda M, Kramar A, Rey A, Escudier B, Droz JP. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2548-53. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981215\)83:12<2548::AID-CNCR21>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981215)83:12<2548::AID-CNCR21>3.0.CO;2-4)
10. Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, Barnett GH, Suh JH. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1):253-58. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00818-6
10. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0
11. Fritz C, Borsky K, Stark LS, Tanadini-Lang S, Kroeze SGC, Kraeyenbühl J, Guckenberger M, Andratschke N. Repeated Courses of Radiosurgery for New Brain Metastases to Defer Whole Brain Radiotherapy: Feasibility and Outcome With Validation of the New Prognostic Metric Brain Metastasis Velocity. *Front Oncol.* 2018 Nov 22;8:551. doi: 10.3389/fonc.2018.00551. eCollection 2018.

Адрес для корреспонденции

223040, Республика Беларусь,
Минский район, аг. Лесной,
Республиканский научно-практический центр
онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова,
лаборатория лучевой терапии,
тел.: +375291234930,
e-mail: pdemeshko@icloud.com,
Демешко Павел Дмитриевич

Сведения об авторах

Демешко Павел Дмитриевич, д.м.н., профессор,
главный научный сотрудник лаборатории лучевой
терапии, Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им.
Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0002-1324-3656>.

Информация о статье

Поступила 20 августа 2021 г.
Принята в печать 18 февраля 2022 г.
Доступна на сайте 28 августа 2022 г.

Address for correspondence

223040, Republic of Belarus,
Minsk region, ag. Lesnoy,
Republican Scientific and Practical Center
of Oncology and Medical Radiology
named after A.I. N.N. Alexandrov,
Laboratory of Radiation Therapy,
tel. +375291234930,
e-mail: pdemeshko@icloud.com,
Demeshko Pavel D.

Information about the authors

Dziameshka Pavel D., MD., Professor, Chief Researcher
of the Laboratory of Radiation Therapy, Republican
Scientific and Practical Center of Oncology and Medical
Radiology named after N.N. Aleksandrov, Minsk,
Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0002-1324-3656>

Article history

Arrived: 20 August 2022
Accepted for publication: 18 February 2022
Available online: 28 August 2022