

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Остапенко Максим Юрьевич

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ОДИНОЧНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук Лукшин Василий Андреевич
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН Голанов Андрей Владимирович

Москва – 2026

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Обзор литературы	13
1.1 Этиология, патогенез и эпидемиология метастазов в головной мозг.....	13
1.2 Классификация, клинико-диагностические проявления метастазов в головной мозг	14
1.3 Методы лечения пациентов с метастазом в головной мозг	17
1.3.1 Хирургическое лечение метастазов в головной мозг.....	17
1.3.2 Лучевая терапия метастазов в головной мозг.....	20
1.3.3 Лекарственная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозг.....	25
1.4 Резюме.....	28
Глава 2 Материалы и методы.....	29
2.1 Общие статистические данные.....	29
2.2 Оценка клинической картины заболевания.....	36
2.3 Интраоперационные показатели опухолевого процесса.....	40
2.4 Диагностика.....	42
2.5 Методика проведения стереотаксического облучения.....	43
2.6 Наблюдение после лечения.....	47
2.7 Методы статистической обработки материала.....	50
Глава 3 Методы комбинированного лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг	52
3.1 Показания к проведению комбинированного лечения.....	52
3.2 Комбинация микрохирургического лечения и послеоперационной стереотаксической радиотерапии.....	53
3.3 Комбинация предоперационной стереотаксической радиохирургии и последующего микрохирургического лечения.....	60
3.4 Перфузионные изменения в группе предоперационной радиохирургии.....	64
Глава 4 Результаты комбинированного лечения.....	71

4.1 Сравнительный анализ результатов комбинированных видов лечения.....	71
4.2 Осложнения комбинированных методов лечения.....	85
Заключение.....	99
Выводы.....	107
Практические рекомендации.....	109
Список сокращений.....	110
Список литературы.....	111
Приложение А.....	129
Приложение Б.....	130
Приложение В.....	131

Введение

Актуальность темы

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) является серьезной проблемой в онкологии. Частота развития МГМ во взрослой популяции варьирует от 15 до 30 % и значительно зависит от типа первичного онкологического процесса. МГМ наблюдается до 10 раз чаще, чем первичные опухоли центральной нервной системы [20,87,107]. Лечение пациентов с МГМ требует междисциплинарного подхода и включает хирургические методы, лучевую терапию, таргетную и иммунотерапию для определенных типов рака [63,71,75,94,113,123,130].

Хирургическое лечение осуществляется с целью установления или уточнения морфологического диагноза. Оно показано при наличии очагов, вызывающих прогрессирующую неврологическую симптоматику, включая клинические проявления внутричерепной гипертензии, дислокацию срединных структур мозга, обширный перифокальный отек и угрозу блокады ликворных путей, а также при размерах очага более 2 см. Недостатком самостоятельного подхода является высокий риск локального рецидива, который может достигать 59% в течение одного года [66,78].

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) после операции снижает риск локального рецидива и отдаленных метастазов [13,18,31,32,120]. Однако из-за высокого уровня нейрокогнитивных нарушений и ухудшения качества жизни пациентов этот метод стал применяться реже. В связи с отсутствием различий в общей выживаемости между послеоперационной ОВГМ и стереотаксическим облучением методом выбора лечения стала послеоперационная стереотаксическая лучевая терапия [29,30].

Несмотря на вышесказанное, в процессе организации и выполнения послеоперационного облучения возникают определенные трудности: изменение анатомических взаимоотношений в результате операции, риск развития или

усиления неврологических нарушений у пациентов, увеличение объёма необходимой лучевой терапии из-за перифокальной зоны. Это приводит к повышенной лучевой нагрузке на нормальное мозговое вещество [24,25]. Кроме того, в 28–45 % случаев за год наблюдения после операции и стереотаксической радиотерапии (СРТ) может развиваться лептоменингеальная прогрессия [48,78,79,129]. Дополнительной проблемой является развитие симптоматического радионекроза, частота которого через год варьирует от 6 % до 18–26 % и напрямую зависит от дозы и объёма облучения [44,45,59,98,106]. Также стоит отметить, что до 20 % пациентов не получают запланированного лучевого лечения по различным причинам [30].

Предоперационная стереотаксическая радиохирургия (преСРХ) выполняется перед удалением интактного метастаза в головной мозг. Метастаз легко идентифицируется на магнитно-резонансной томографии (МРТ), что позволяет избежать расширения границ и увеличения объёма облучения, а также сокращает сроки комбинированного лечения [21,85,103-105,108,134].

Степень разработанности темы

Описанные в публикациях серии наблюдений не позволяют предоставить достоверные предикторы осложнений и исходов. Как в мировой, так и в отечественной литературе до сих пор отсутствует чётко разработанный алгоритм комбинированного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Не определены показания и противопоказания к выбору комбинированного метода лечения.

Разработка индивидуальной стратегии комбинированного лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг, основанной на комплексной оценке анатомических, визуализационных и неврологических данных, может способствовать снижению частоты локальных рецидивов, уменьшению риска лептоменингеальной диссеминации, сокращению послеоперационных и лучевых осложнений, улучшению функциональных показателей, повышению качества

жизни пациентов и возможному увеличению общей выживаемости. В этой связи при оценке безопасности комбинированных методов лечения особое значение имеет не только регистрация факта осложнений, но и стандартизированная оценка их тяжести с использованием классификации, адаптированной для нейрохирургической практики (Landriel–Ibáñez). Это подчёркивает необходимость тщательного выбора оптимальной тактики лечения данной категории пациентов.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг путем применения предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением метастаза и проведения сравнительной оценки данного подхода с микрохирургическим удалением метастаза с последующей послеоперационной стереотаксической радиотерапией ложа в режиме гипофракционирования.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением метастаза по основным критериям: локальный контроль опухолевого роста, лептоменингеальная прогрессия, одногодичная общая выживаемость, частота хирургических и лучевых осложнений.

2. Оценить влияние предоперационной стереотаксической радиохирургии на параметры перфузии опухолевой ткани и перифокального отека по данным МР-перфузии с контрастным усилением, выполненной до и после лучевой терапии, у пациентов с одиночным метастазом в головной мозг.

3. Изучить хирургические осложнения, возникающие у пациентов после применения предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением одиночного метастаза в головной мозг.

4. Изучить лучевые осложнения после применения предоперационной

стереотаксической радиохирургии и последующего микрохирургического удаления у пациентов с одиночным метастазом в головной мозг.

5. Сравнить результаты лечения в группах пациентов, получавших предоперационную стереотаксическую радиохирургию и послеоперационную стереотаксическую радиотерапию одиночных метастазов в головной мозг.

6. Сформулировать алгоритм отбора пациентов с одиночным метастазом в головной мозг для выбора метода комбинированного лечения на основе результатов проведенного анализа.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности двух методов комбинированного лечения пациентов с одиночными метастазами в головной мозг: предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением и микрохирургического удаления с послеоперационной стереотаксической радиотерапией.

Впервые изучено влияние предоперационной стереотаксической радиохирургии на перфузионные характеристики метастатического очага и перифокальной зоны с помощью МР-перфузии с контрастным усилением.

Разработан и клинически апробирован новый алгоритм выбора тактики комбинированного лечения, основанный на комплексной оценке рисков локального рецидива, лептоменингеальной диссеминации и развития хирургических и лучевых осложнений.

Основные положения, выносимы на защиту

1. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия с последующим микрохирургическим удалением одиночного метастаза в головной мозг является эффективным методом лечения, который снижает риск развития лептоменингеальной прогрессии при сохранении высокого показателя локального контроля опухолевого роста.

2. Долгосрочные результаты предоперационной стереотаксической радиохирургии сопоставимы с послеоперационной стереотаксической радиотерапией по показателям локального контроля опухолевого роста и частоте развития хирургических и лучевых осложнений.

3. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия одиночного метастаза в головной мозг обеспечивает более быстрое возвращение пациентов к системной терапии за счет сокращения сроков комбинированного лечения по сравнению с послеоперационной стереотаксической радиотерапией.

4. Хирургическое удаление метастаза в головной мозг единым блоком снижает риск лептоменингеальной диссеминации по сравнению с фрагментарным удалением.

Теоретическая и практическая значимость

Определены показания к применению предоперационной стереотаксической радиохирургии для достижения локального контроля опухолевого роста и лептоменингеальной диссеминации у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга после комбинированного лечения.

Установлены факторы, влияющие на риск развития локального рецидива и лептоменингеальной диссеминации после комбинированного лечения одиночного метастаза в головной мозг.

Использование классификации Landriel–Ibáñez позволило стандартизировать оценку тяжести послеоперационных осложнений и повысить сопоставимость результатов хирургической безопасности в группах послеоперационной СРТ и предоперационной СРХ.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм отбора пациентов для планирования метода комбинированного лечения пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга, учитывающий анатомические, визуализационные и клинические прогностические факторы.

Разработанный и внедренный алгоритм отбора пациентов для

предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением метастаза, позволяет сохранить высокий уровень локального контроля опухолевого роста и общей выживаемости в течение первого года при одновременном снижении риска лептоменингеальной диссеминации по сравнению с послеоперационной стереотаксической радиотерапией.

Полученные результаты работы могут быть использованы при актуализации клинических рекомендаций по комбинированному нейрохирургическому и радиохирургическому лечению пациентов с одиночным метастазом в головной мозг.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационного исследования составил сравнительный анализ результатов двух методов комбинированного лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг. Выполнялся сбор клинических данных, характеризующих проблему выбора оптимального метода комбинированного лечения, накоплению фактических данных о результатах проведения микрохирургического удаления в сочетании с различными подходами к лучевой терапии, систематизации полученных данных, статистическом анализе результатов и формировании выводов исследования.

Решение поставленных в работе задач осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа результатов лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективно-проспективного сравнительного исследования, согласно которому из базы данных ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России извлечены клинические данные 100 пациентов с одиночным метастазом в головной мозг, проходивших лечение в период с 2019 по 2024 год.

Выделены две группы в зависимости от метода комбинированного лечения:

предоперационной стереотаксической радиохирургии (49 пациентов) и послеоперационной стереотаксической радиотерапии (51 пациент).

Критерии включения в исследование:

- пациенты с верифицированным первичным онкологическим диагнозом;
- одиночный метастаз в головной мозг, подтверждённый по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- функциональный статус по шкале Карновского ≥ 70 баллов;
- ожидаемая общая выживаемость > 3 месяцев по DS-GPA.

Критерии исключения из исследования:

- лимфома, множественная миелома, мелкоклеточный рак лёгкого и первичные новообразования головного мозга;
- предшествующее лечение первичной или вторичной опухоли центральной нервной системы;
- лептоменингеальная диссеминация по данным МРТ головного мозга.

Анализируемыми клиническими событиями были:

локальный рецидив — время от даты начала проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии или послеоперационной стереотаксической радиотерапии до даты выявления по данным МРТ рецидива в ложе удаленного метастаза;

общая выживаемость — время от даты начала комбинированного лечения до даты последнего наблюдения или смерти пациента;

время до развития лептоменингеальной прогрессии — время от даты начала проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии или послеоперационной стереотаксической радиотерапии до выявления диссеминации по лептоменингеальным пространствам;

частота развития симптоматического радионекроза (лучевых осложнений, требующих консервативной терапии).

Оценивались факторы, потенциально влияющие на анализируемые клинические события: тип первичной опухоли; объём метастаза; локализация

относительно тензора; функциональный статус по шкале Карновского; показатель DS-GPA; метод микрохирургического удаления (единым блоком / фрагментарно), радикальность резекции, доза и режим лучевого лечения, метод комбинированного лечения.

Этическое одобрение исследования получено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Всем пациентам было получено информированное добровольное согласие на лечение и использование обезличенных данных в научных целях.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакетов STATISTICA 13.3 и R (версия 4.2.1). Распределение количественных переменных представлено как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение для нормально распределенных величин и медиана с интерквартильным размахом для величин с ненормальным распределением. Проверка нормальности выполнялась критерием Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп по количественным показателям проводилось с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента, по качественным — с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана-Мейера с построением кривых и сравнением групп лог-ранговым критерием. Уровень статистической значимости принят за $p < 0,05$.

Достоверность и обоснованность научных положений

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается большим количеством наблюдений и современными методами исследований, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Авторские данные сравнены с полученными ранее литературными данными по рассматриваемой тематике.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на: XXIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 11-12 апреля 2024 г.); X Всероссийском съезде нейрохирургов (Нижний Новгород, 10-13 сентября 2024 г.); EANS 2024 Bulgaria (Балгария, София, 13-17 октября 2024 г.); расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 11 сентября 2025 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 - в виде тезисов в материалах отечественных конференции и съезде, и зарубежном конгрессе.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 странице текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 2 глав анализа собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа содержит 2 таблицы, 47 рисунков. Библиографический указатель содержит 139 источников, из них 13 отечественных и 126 зарубежных.

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Этиология, патогенез и эпидемиология метастазов в головной мозг

Метастатическое поражение головного мозга представляет собой внутримозговое новообразование, возникающее в результате гематогенного распространения опухолевых клеток из первичного очага. Этот процесс включает фиксацию опухолевых клеток на эндотелии микрососудов, проникновение в паренхиму мозга, что приводит к неоангиогенезу и пролиферации тканей в ответ на выделяемые факторы роста. Специфика среды мозга, вероятно, привлекает клетки нейроэпителиального происхождения [53]. Наиболее распространенными первичными опухолями, метастазирующими в головной мозг, являются: рак легких (более 50%), рак молочной железы (15–25%), меланома (5–20%), а также реже рак почки и гастроинтестинальные опухоли. В общей сложности любой подтип рака может метастазировать в мозг, причем в 17% случаев первичный очаг остается неизвестным. Метастатические поражения головного мозга обычно развиваются на поздних стадиях заболевания, реже являются первым клиническим признаком рака или сопутствуют диагнозу первичной опухоли.

Согласно исследованиям Patchell R.A. и Tibbs P.A. (1998), наиболее распространенными местами метастазирования в головном мозге являются: полушария (80%), мозжечок (15%) и базальные ядра (около 5–10%). Единичные поражения чаще всего наблюдаются в лобной (19–21%), теменной (13–19%), затылочной (5–6%) и височной (5–10%) долях, но также могут возникать в мозжечке (10–15%) или стволе головного мозга (1–5%). Такое распределение, вероятно, обусловлено особенностями кровоснабжения. Опухолевые клетки чаще фиксируются на эндотелии капилляров в области перехода серого и белого вещества головного мозга [25,46,53,94,99].

Метастатическое поражение головного мозга диагностируется в 10 раз чаще, чем первичные опухоли центральной нервной системы. Отсутствие системного

статистического анализа частоты метастазирования в головной мозг затрудняет получение точных данных, однако, основываясь на анализе заболеваемости злокачественными новообразованиями, можно условно оценить частоту метастазирования в головной мозг в 45,8 случаев на 100 тыс. населения [5].

По данным исследования Barnholtz-Sloan J.S. et al. (1973–2001 гг.), среди 169444 больных раком метастазы в головной мозг наблюдаются примерно у 10% пациентов с первичной опухолью в одной из пяти указанных ранее зон [24].

До настоящего времени метастатическое поражение головного мозга является серьезной проблемой в онкологии.

1.2 Классификация, клиничко-диагностические проявления метастазов в головной мозг

Классификация метастазов в головной мозг включает количественную и размерную оценку, топографо-анатомическое расположение опухоли, а также ее макроструктуру. В зависимости от количества очагов выделяют: 1) единичные метастазы (1 очаг); 2) олигометастатическое поражение (2–4 очага); 3) множественные метастазы (5 и более очагов). Метастазы также классифицируются по размеру, при этом крупные метастазы определяются как имеющие диаметр ≥ 2 см или объем ≥ 4 см³ [116]. Топографо-анатомическая классификация основана на определении пораженного участка головного мозга. Макроскопически МГМ могут иметь солидную, кистозную или кистозно-солидную структуру. Метастатические поражения головного мозга всегда соответствуют IV стадии опухолевого процесса и классифицируются в соответствии с системой TNM как M1.

Клиническая картина при МГМ может проявляться как общей, так и очаговой симптоматикой [94]. Головные боли отмечаются более чем у половины пациентов с МГМ [19].

Исследования Christiaans et al. (2002) и Argyriou et al. (2006) показали, что примерно у 50% онкологических больных, впервые испытывающих головные боли, наблюдаются метастазы в головной мозг [19,35]. Патофизиологически это

объясняется повышением внутричерепного давления и сдавлением крупных кровеносных сосудов и твердой мозговой оболочки опухолью. Острые и интенсивные головные боли могут быть признаком потенциально опасного для жизни кровоизлияния или значительного повышения внутричерепного давления. При отсутствии повышенного внутричерепного давления «опухолевые» головные боли менее выражены и реже сопровождаются тошнотой, рвотой и другими неврологическими симптомами. Некоторые другие симптомы, которые часто сопровождают головные боли, включают судороги, слабость, утомляемость или когнитивные нарушения [39,74,89]. До 40% пациентов обращаются за помощью с первичными проявлениями очаговой неврологической симптоматики.

Судорожные приступы являются характерным симптомом у 10–50% пациентов с МГМ. У больных с метастазами наблюдается меньше судорог (24%), чем у пациентов с глиомами, что может объясняться менее инфильтративной природой метастазов по сравнению с первичными опухолями [54,76,90,97].

Первичные очаговые неврологические дефициты отмечаются у 20–40% пациентов. Метастазы могут поражать различные участки мозга, а симптомы зависят от локализации опухоли и перифокального отека, оказывающего давление на окружающие структуры [37,49,55]. Нарушения функций черепных нервов или множественные неврологические нарушения могут свидетельствовать о лептоменингеальном распространении (в 5% случаев) [56,62,88].

При поражении лобной доли могут возникать трудности с моторикой, речью, вниманием, суждением, планированием, мотивацией и решением проблем. Поражение теменной доли может затрагивать соматосенсорную и моторную кору, а также зрительные функции. В доминантной теменной доле это может вызвать синдром Герстмана. Поражение недоминантной доли может проявляться в виде отсутствия внимания, анозогнозии и апраксии. Повреждение доминантной височной доли, где расположена зона Верника, может вызвать рецептивную афазию. Нижние зрительные пути также проходят через височную долю, что может приводить к контралатеральной верхней — квадрантной гемианопсии. Метастазы в

затылочной коре могут вызывать гемианопсию или, в редких случаях, кортикальную слепоту при двустороннем поражении.

Повреждения в мозжечке приводят к нарушениям координации, равновесия, мышечного тонуса, а также к дисметрии, дисдиадохокинезии, атаксии и нистагму. Глубокие ядра мозга (таламус, гипоталамус и базальные ганглии) влияют на ряд симптомов, включая сенсорные, моторные, языковые, когнитивные и слуховые изменения [40,95,115].

С учетом вышеописанных симптомов для диагностики пациентам необходимо провести исследование головного мозга. В таких случаях компьютерная томография (КТ) головного мозга с и без контрастного усиления является первым методом диагностики. КТ позволяет выявить многоочаговые поражения, кровоизлияния и степень отека, а также их воздействие на паренхиму головного мозга. Однако магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением является «золотым стандартом» и более чувствительным методом диагностики МГМ [40,114,128]. Метастазы диаметром 10 мм и более легко обнаруживаются с использованием стандартных доз контраста, а тройная доза гадолиния оказывается более эффективной для выявления метастазов размером от 5 до 10 мм и в три раза чувствительнее для выявления поражений размером менее 5 мм. МРТ особенно рекомендуется пациентам с явными единичными метастазами по данным КТ, которые являются кандидатами на хирургическое удаление, а также пациентам с онкологическим анамнезом и бессимптомными метастазами в головной мозг, так как это может изменить тактику лечения [127,128,138].

На сегодняшний день не существуют патогномичных признаков на КТ или МРТ, позволяющих отличать метастазы в головной мозг от других новообразований. Однако некоторые характеристики, такие как периферическое расположение, сферическая форма, кольцевидное расширение с выраженным периферическим отеком и множественные поражения указывают на метастатическую природу заболевания. Хотя эти характеристики полезны, они не являются окончательными диагностическими признаками, даже при наличии

онкологического заболевания в анамнезе.

Необходимо провести дифференциальный диагноз, включающий первичные опухоли головного мозга (в частности, злокачественные глиомы и лимфомы) и неопухолевые состояния (абсцессы, инфекции, кровоизлияния).

Когда при КТ или МРТ обнаруживается новообразование в головном мозге без свидетельств о раке в анамнезе, предусмотрено дальнейшее системное обследование. Поскольку в большинстве случаев метастазы в головной мозг возникают из первичных опухолей легких [69,82], рекомендуется проведение рентгенографии грудной клетки и/или КТ грудной клетки, а также КТ брюшной полости, которая иногда может выявить скрытые злокачественные опухоли, в некоторых случаях выполняется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с глюкозой [132].

1.3 Методы лечения пациентов с метастазом в головной мозг

На сегодняшний день существуют несколько подходов к лечению метастазов в головной мозг: хирургическое вмешательство, лучевая терапия и системная терапия. Достижения в этих областях способствовали увеличению выживаемости пациентов с МГМ. Выбор метода лечения определяется размером и расположением метастазов (как интракраниально, так и экстракраниально), а также общим состоянием пациента [9, 33,52,57,112,135].

1.3.1 Хирургическое лечение метастазов в головной мозг

Роль хирургического вмешательства в лечении пациентов с МГМ значительно возросла и на данный момент является стандартом лечения. Хирургическое удаление позволяет быстро устранить симптомы внутричерепной гипертензии и судорог, уменьшить очаговый неврологический дефицит, что может значительно улучшить состояние пациента быстрее, чем лучевая терапия. Удаление опухоли также снижает дозу стероидов у большинства пациентов, уменьшая риск побочных эффектов. Поскольку дексаметазон может нарушать

механизм действия некоторых видов современной иммунотерапии, удаление метастаза способствует быстрому прекращению приема стероидов и возобновлению системного лечения высокоэффективными препаратами. В некоторых случаях такое вмешательство рекомендовано даже для резекции метастазов размером менее 2 см с выраженным перифокальным отеком или для пациентов с множественными внутримозговыми метастазами, которые в противном случае подверглись бы лечению лучевой терапией. Хирургия также предоставляет возможность установить окончательный гистологический диагноз, чего не могут обеспечить лучевая или системная терапия [2,36,57,100,136].

Пациенты с одиночным метастазом в головном мозге и хорошим функциональным статусом по шкале Карновского (ШК) на уровне >70 могут быть кандидатами на оперативное лечение для контроля метастатического заболевания. По данным рандомизированного контролируемого исследования, хирургическое удаление не обеспечивает преимуществ перед лучевой терапией, если пациенты не проходят предварительный отбор по общему состоянию здоровья и тяжести системного заболевания [85].

При выборе кандидата на операцию учитывается возраст, функциональный статус по ШК и степень системного заболевания. Эти факторы ранее оценивались с помощью рекурсивного разбиения данных (RPA). Анализ показал, что пациенты с классом 1 (в возрасте до 65 лет, с ШК не менее 70 и контролируемым первичным заболеванием без дополнительных метастазов) имеют наибольшие шансы на получение пользы от хирургического вмешательства [50]. У правильно отобранных пациентов с размером опухоли более 2,5 см. удаление способствует повышению общей выживаемости и локального контроля опухолевого роста в сравнении с только облучением всей головного мозга (ОВГМ), что подтверждено исследованиями как конкретных групп пациентов, так и общей популяции с олигометастатическим поражением [12,100,109,110,133]. Операция рассматривается как метод первой линии местного контроля при МГМ диаметром более 3 см., так как поражения такого размера менее подвержены эффектам

лучевой терапии.

Решение о проведении хирургического вмешательства принимается с учетом вероятности возникновения неврологического дефицита. Современные микрохирургические технологии, включая бескаркасную стереотаксическую навигацию, интраоперационное ультразвуковое исследование и нейромониторинг, снизили риск хирургических осложнений [102].

Тем не менее не все метастатические поражения поддаются хирургическому вмешательству. Опухоли в глубоких ядрах и трактах белого вещества, таких как ствол головного мозга, таламус и базальные ганглии, обычно не подлежат удалению из-за высокого риска осложнений. Избежание послеоперационного неврологического дефицита имеет решающее значение для пациентов с онкологическими заболеваниями, так как сниженную работоспособность можно расценивать как основание для отказа в дальнейшей терапии, направленной на лечение заболевания [136].

Доказано, что хирургическая техника влияет на результаты лечения. Многочисленные исследования продемонстрировали, что удаление единым блоком превосходит фрагментарное удаление как по онкологической эффективности, так и по частоте периоперационных осложнений [15,101,102]. Удаление единым блоком снижает риск лептоменингеальных метастазов как по суб-, так и по супратенториальным расположениям по сравнению с фрагментарным удалением и даже стереотаксической радиохирургией [125,126]. Оно также связано с более низким риском местного рецидива до начала лучевой терапии [101].

В исследованиях III фазы сравнивали хирургическое удаление с ОВГМ и только ОВГМ у пациентов с единичными метастазами в головной мозг [85,100,133]. В обеих группах отмечалось повышение общей выживаемости у пациентов, получавших комбинированное лечение (медиана выживаемости 10 месяцев против 4–6 месяцев, $p < 0,01$). В исследовании Patchell et al. зафиксирована более низкая частота рецидивов в головном мозге у пациентов, перенесших операцию по удалению МГМ (20% против 52%, $p < 0,02$) [99,100]. Существенной

проблемой после хирургического лечения остается риск развития лептоменингеальных метастазов.

1.3.2 Лучевая терапия метастазов в головной мозг

Лучевая терапия является основным методом лечения пациентов с МГМ, направленным на достижение локального контроля опухолевого роста, предотвращение роста опухоли и прогрессирования заболевания. В современной практике используется несколько методов лучевой терапии, как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическими методами. К основным методам относятся облучение всего головного мозга, стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования, а также стереотаксическая радиохирurgia до и после оперативного вмешательства.

Облучение всего головного мозга применяется для лечения пациентов с МГМ на протяжении последних 70 лет. Преимущество метода в способности охватывать весь орган, обеспечивая терапию всех очагов метастазирования, включая микроскопические, недоступные для обнаружения при МРТ. Именно поэтому пациентам с мелкоклеточным раком легкого, для которого характерно раннее метастазирование в головной мозг, предлагается профилактическое лучевое лечение. Исследования подтвердили его эффективность даже у пациентов без клинических или рентгенологических признаков внутримозгового поражения [22,81]. Стандартная доза облучения для общего облучения головного мозга составляет 30 Гр за 10 фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом может быть использована доза 20 Гр за 5 фракций. Изменения в дозе и фракционировании не улучшают выживаемость или местный контроль, что было установлено многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями [27,58].

ОВГМ в самостоятельном режиме является методом выбора для пациентов с МГМ, не подлежащих хирургическому лечению или радиохирургическому облучению, особенно при наличии активной экстракраниальной патологии [96].

Средняя выживаемость пациентов после только облучения всего головного мозга составляет 3-6 месяцев. Радиочувствительные опухоли, такие как рак молочной железы, демонстрируют лучшие результаты по сравнению с радиорезистентными опухолями, такими как рак толстой кишки, почки или меланома [121]. ОБГМ может использоваться как адъювантный метод для снижения местного рецидива после операции и дальнейшего отдаленного метастазирования в головном мозге.

Вопрос о целесообразности адъювантного ОБГМ после удаления метастазов в головном мозге рассматривался в нескольких ретроспективных исследованиях [42,66,117,118]. Казалось, что адъювантная ОБГМ может уменьшить количество внутримозговых рецидивов и улучшить общую выживаемость у некоторых пациентов. Исследование Patchell et al. показало, что послеоперационное облучение головного мозга снижает локальный рецидив в области удаления с 46% до 10% ($p < 0,001$), а также уменьшает риск вторичных внутримозговых метастазов, которые развиваются только у 14% пациентов по сравнению с 37% пациентов, не получавших послеоперационную лучевую терапию ($p = 0,003$) [99]. Медиана общей выживаемости составила примерно 10 месяцев без значительных различий между группами. Эти данные подтверждаются результатами дальнейших исследований, включая EORTC 22952–26001 [66]. Исследование Brown et al. показало, что облучение всего головного мозга влияет на снижение частоты локальных метастазов и лептоменингеальной прогрессии [30].

Однако ОБГМ - неточный метод, воздействующий как на злокачественные, так и на нормальные ткани головного мозга, что приводит к повышенному риску нежелательных неврологических осложнений. У пациентов, долго живущих после ОБГМ, часто наблюдаются рентгенологические изменения на КТ или МРТ, включая кортикальную атрофию, венрикуломегалию и гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества на T2-взвешенных изображениях. Часть пациентов (до 11%) испытывает сопутствующие клинические проявления, такие как нарушения памяти и когнитивные функции в долгосрочной перспективе, а также головную боль, тошноту и рвоту в краткосрочной [13,17,32,41,51,92].

В последние годы все больше пациентов с метастазами в головной мозг получают лечение с помощью стереотаксической радиохирургии, ставшей благоприятной альтернативой ОВГМ [28]. Этот метод позволяет доставлять однократную высокую дозу через стереотаксическое устройство к опухоли с максимальным диаметром 3-3,5 см. Доза облучения обратно пропорциональна диаметру или объему опухоли (при размерах от 2 до 3,5 см. средняя доза составляет 17–18 Гр). Максимальная доза для применения СРХ составляет 24 Гр при одномоментном облучении [18,116,137]. Мультифракционная СРХ может быть рекомендована для более крупных опухолей, где наиболее распространенными дозами являются 27 Гр в 3 фракциях и 30 Гр в 5 фракциях [16,84,111]. Быстрая доставка высоких доз в области опухоли минимизирует риск повреждения окружающей нормальной нервной ткани [120].

Стереотаксическая радиохирургия улучшает локальный контроль опухолевого роста после оперативного вмешательства и ассоциируется с улучшением нейрокогнитивных функций по сравнению с ОВГМ [17,28,34,77,91].

Послеоперационная стереотаксическая радиохирургия представляет важный метод лечения пациентов с МГМ для улучшения локального контроля опухолевого роста. Частота локальных рецидивов после удаления опухоли относительно высока и, согласно проспективным исследованиям, составляет 50% в течение 1–2 лет. Рандомизированное исследование III фазы, включавшее 132 пациента с удаленными метастазами в головном мозге (1–3 очага поражения), показало, что послеоперационная стереотаксическая радиохирургия ассоциируется с более низкой частотой местных рецидивов в течение 12 месяцев по сравнению с отсутствием послеоперационного лечения (72% против 43%, соответственно; $p=0,015$) [78]. В другом исследовании сравнивались послеоперационная стереотаксическая радиохирургия и послеоперационное ОВГМ, где показано, что послеоперационная стереотаксическая радиохирургия демонстрирует сходную общую выживаемость, но лучший когнитивный статус пациентов, несмотря на лучшие результаты общего контроля при использовании ОВГМ [30]. Однако при

метастазах размером более 3 см, стереотаксическая радиохирurgia связана с повышением частоты лучевого некроза в головном мозге и снижением локального контроля опухолевого роста [4,25,26,67].

Послеоперационная стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования рассматривается как альтернатива для лечения пациентов с МГМ с целью обеспечения локального контроля опухолевого роста и снижения риска лучевого некроза, без негативного влияния на общую выживаемость [18,66].

Исследования продемонстрировали эффективность гипофракционированной стереотаксической радиотерапии у пациентов с МГМ [14,60,61,68,73,80,83]. Исследование Steinmann et al. показало 12-месячный локальный контроль опухолевого роста в 71%. Позже были проведены три ретроспективных когортных исследования, где показатели локального контроля опухолевого роста в течение 12 месяцев варьировали от 84 до 89% в зависимости от числа фракций (3, 5 или 10) [43,64,65,70]. В многоцентровом исследовании Combs et al., сообщалось о 12-месячном локальном контроле опухолевого роста в 75% у пациентов, получавших СРТ в 6 или 7 фракциях на послеоперационную полость [38]. В ретроспективном исследовании 282 пациентов Vanden et al. установлено, что уровень локального контроля опухолевого роста варьируется от 72,7% до 93,9% в зависимости от сроков облучения, однако показатели локального контроля опухолевого роста не оказали существенного влияния на общую выживаемость, которая составила в среднем 18 месяцев [23].

В исследовании Minniti et al. зафиксированы более низкие показатели лучевого некроза у пациентов, получивших стереотаксическую радиотерапию, по сравнению с стереотаксической радиохирургией (9% против 18%, соответственно) [83]. В 2015 году Eaton et al. описали более низкие показатели лучевого некроза у пациентов, получавших стереотаксическую радиотерапию, по сравнению с однофракционной стереотаксической радиохирургией, и пришли к выводу, что послеоперационное гипофракционирование является благоприятным методом для обеспечения локального контроля опухолевого роста в крупных полостях [45]. В

исследование Traylor et al. установлен уровень лучевого некроза в 13,4%, что сопоставимо с предыдущими данными, хотя объем выборки был меньшим [131]. Однако послеоперационная стереотаксическая лучевая терапия не контролирует оболочки головного мозга вне зоны облучения, из-за чего уровень лептоменингеальной прогрессии остается высоким. Исследования Ветловой Е.Р. и соавт., и Nguyen et al. показали, что у пациентов, получающих комбинированное лечение (операция с последующим облучением ложа удаленной опухоли), риск развития лептоменингеальной прогрессии выше по сравнению с пациентами, которые прошли только стереотаксическую лучевую терапию [3,91].

Предоперационная стереотаксическая радиохирургия перед микрохирургическим удалением метастаза головного мозга рассматривается как подход, позволяющий снизить риск лептоменингеальной прогрессии без ухудшения локального контроля опухолевого роста. Предполагается, что данный эффект связан с радиационным воздействием на интактный метастаз до его удаления и инактивацией опухолевых клеток, потенциально способных к диссеминации во время операции. Первые данные о применении предоперационной стереотаксической радиохирургии были опубликованы Anthony L. Asher et al. в 2014 году: локальный контроль составил 97,8%, 85,6% и 71,8% через 6, 12 и 24 месяца соответственно, случаев радионекроза зарегистрировано не было [21]. В 2016 году Patel et al. провели сравнение лечения 180 пациентов, подвергшихся предоперационной и послеоперационной радиохирургии. Исследователи не обнаружили достоверных различий в показателях общей выживаемости и частоте отдаленных и локальных рецидивов. Однако частота лептоменингеальной прогрессии была значительно ниже в группе пациентов, получавших неoadьювантную радиохирургическую терапию. Также было установлено, что предоперационная радиохирургия имеет значительные преимущества при анализе частоты развития радионекрозов [103].

В 2017 году Patel et al. продемонстрировали свои результаты лечения и сделали вывод о том, что предоперационная радиохирургия может заменить или

ограничить использование облучения всего головного мозга при комбинированном лечении интракраниальных метастазов [104].

В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Е.Р. Ветлова и соавторы опубликовали результаты лечения 19 пациентов в 2017 году [134]. В 2021 году РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь) О.А. Гиземова и соавт. опубликовали данные, которые совпали с предыдущими результатами [6].

В 2023 году Roshan S. Prabhu et al. представили результаты самого крупного исследования, охватившего 404 пациента с 416 удаленными метастазами. Локальный контроль опухолевого роста в их работе составил 86,3%, а частота лептоменингеальной прогрессии — 5,8% в течение 2 лет. Общая выживаемость при этом составила 17,2 месяца. Это единственное исследование с описанием различных осложнений после комбинированного лечения, количество которых составило 7,7% [106-108].

1.3.3 Лекарственная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Длительное время лекарственная терапия пациентов с МГМ имела низкую эффективность, однако внедрение в клиническую практику таргетной терапии (молекулярной) является одним из вариантов лекарственного лечения, направленного на блокирование конкретных молекулярных мишеней в геноме клетки, необходимых для канцерогенеза и роста опухоли) существенно изменило возможности лекарственного лечения этой категории пациентов.

В настоящее время для определения адекватной схемы противоопухолевого лекарственного лечения необходимо определять наличие активирующих мутаций в геноме опухолевой клетки. В клетках с наличием мутаций происходит активация соответствующих сигнальных путей, которые, в свою очередь, активируют процессы пролиферации, ангиогенеза, малигнизации, метастазирования и угнетают процессы апоптоза и способности клеток к дифференцировке.

При аденокарциноме немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) важной

активирующей мутацией является мутация в гене, который кодирует эпидермальный фактор роста (EGFR). EGFR – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с соответствующим лигандом (эпидермальным фактором роста). В клетках с мутацией происходит активация сигнального пути EGFR, что, в свою очередь, инициирует процессы злокачественной трансформации в большинстве опухолей. Определение мутации в гене EGFR позволяют отобрать пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого на терапию низкомолекулярными ингибиторами EGFR (гефитиниб, эрлотиниб). Еще одной важной активирующей мутацией, связанной с резистентностью к терапии низкомолекулярными ингибиторами EGFR у пациентов с аденокарциномой рака легких, является мутация T790M. Частота выявления этой мутации после проведения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы составляет примерно 50%. Мутация T790M в гене EGFR является наиболее частой причиной возникновения резистентности к проводимой таргетной терапии, что позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью ответа на терапию препаратом осимертиниб.

Для назначения эффективной таргетной терапии всем пациентам с МГМ немелкоклеточного рака легкого необходимо проведение анализа как на наличие мутаций, определяющих чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы, так и на наличие/отсутствие мутаций устойчивости к ингибиторам тирозинкиназы 56 Транслокация гена ALK у пациентов с НМРЛ — это внутриврохромосомная перестройка короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию химерного онкогена EML4/ALK. ALK попадает под влияние регулирующих последовательностей EML4, переходит в активное состояние, становится независимым от своих лиганд и передает сигнал, постоянно нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки.

Определение транслокаций гена ROS1 так же проводится у всех пациентов с аденокарциномой легкого и отрицательным статусом мутацией гена EGFR и ALK. Наличие транслокации в гене ROS1 активирует злокачественную клеточную

трансформацию. Обнаружение транслокации ALK и ROS1 при аденокарциноме легкого принципиально для проведения терапии таргетным препаратом кризотиниб.

В меланоме аномальная активация процессов пролиферации может происходить вследствие мутаций в гене BRAF. Ингибиторы BRAF – вемурафениб и дабрафениб - продемонстрировали значительное преимущество по сравнению со стандартной химиотерапией в отношении частоты объективных ответов, продолжительности жизни без прогрессирования и общей продолжительности жизни у пациентов с метастатической меланомой [8].

Результаты последних исследований показали, что двойное ингибирование сигнального пути MAPK, которое достигается при одновременном использовании ингибиторов BRAF (вемурафениб и дабрафениб) и MEK (траметиниб), обладает более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме. У 15-20% пациентов с диагнозом рак молочной железы обнаруживается амплификация гена Her2, что приводит к гиперэкспрессии белка p185.

Исследования показали, что пациенты с раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков прогрессии и большей частотой развития МГМ по сравнению с пациентами без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли. Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток рака молочной железы с 57 гиперэкспрессией HER2 и улучшает результаты лечения пациенток этой группы [1,7,8,11].

После оценки эффективности таргетной терапии в многочисленных клинических исследованиях, стало возможным оценить комбинацию этих препаратов с радиохирургией [139].

1.4 Резюме

Таким образом, на основании анализа зарубежной и отечественной литературы становится очевидной актуальность проблемы лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг в современной нейрохирургии. Лечение пациентов с одиночным МГМ основывается на различных комбинациях хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Однако, несмотря на имеющиеся литературные данные, остаются открытыми несколько важных вопросов. Во-первых, необходимо уточнение критериев выбора метода комбинированного лечения для каждого конкретного случая. Во-вторых, неясны риски развития осложнений после применения различных комбинированных методов лечения. Также отсутствуют четко прописанные показания и противопоказания к конкретным методам комбинированной терапии.

Недостаточно разработан алгоритм отбора пациентов для предоперационного лечения, что усложняет процесс принятия решений. В заключение в отечественной литературе отсутствуют сравнительные данные о результатах лечения пациентов с одиночными МГМ в зависимости от применяемых методов, что подчеркивает необходимость проведения данного исследования.

Устранение вышеуказанных пробелов в знаниях создает предпосылки для дальнейших исследований и разработки более эффективных подходов к лечению одиночных метастазов в головной мозг.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Общие статистические данные

В настоящей работе представлен анализ результатов лечения и наблюдения 100 пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга. Пациенты проходили лечение и наблюдение на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в период с 2019 по 2024 год.

Общее соотношение мужчины: женщины в исследовании составило 1: 1,78 (36 % и 64 % соответственно) (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Распределение пациентов по полу

При разделении на группы по методу комбинированного лечения соотношение мужчины: женщины было сопоставимым: послеоперационная СРТ - 1: 1,7 (37,2 %: 62,8 %); преСРХ - 1: 1,8 (34,7 %: 65,3 %).

Критерии включения в исследование:

- пациенты с верифицированным первичным онкологическим диагнозом;
- одиночный метастаз в головной мозг, подтвержденный по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- функциональный статус по шкале Карновского ≥ 70 баллов;

- ожидаемая общая выживаемость >3 месяцев по DS-GPA.

Критерии исключения из исследования:

- лимфома, множественная миелома, мелкоклеточный рак легкого и первичные новообразования головного мозга;
- предшествующее лечение первичной или вторичной опухоли центральной нервной системы;
- лептоменингеальная диссеминация по данным МРТ головного мозга.

Возраст пациентов варьировал от 33 до 81 года (медиана 56 [ИР 45–64]). По возрастным группам: 31–40 лет — 8 (8 %), 41–50 — 30 (30 %), 51–60 — 22 (22 %), 61–70 — 29 (29 %), 71–80 — 10 (10 %), ≥81 — 1 (1 %) (Рисунок 2).

В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии медиана возраста составила 56 [ИР 45–62]; в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии — 56 [ИР 48–67].

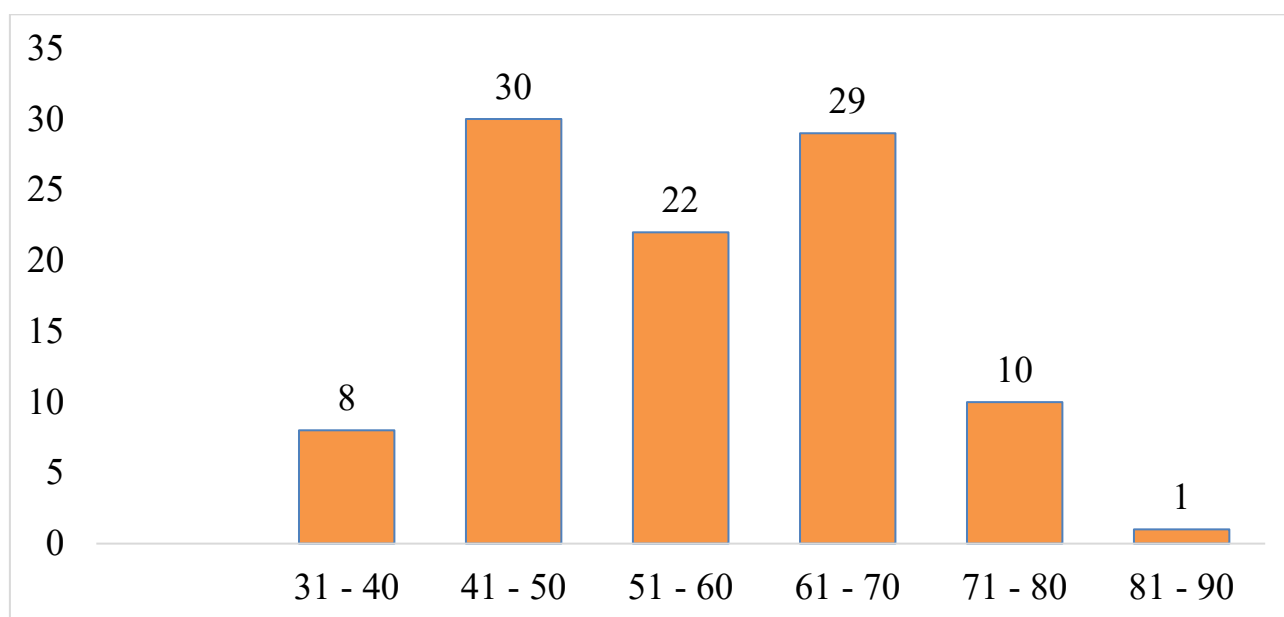


Рисунок 2 - Возрастная структура пациентов

Проведено распределение пациентов в зависимости от первичного онкологического заболевания. В исследовании большинство пациентов были с раком молочной железы — 38 (38%), немелкоклеточным раком легкого — 21 (21%), раком желудочно-кишечного тракта — 19 (19%), меланомой — 14 (14%) и 8 (8%) - с раком почки (Рисунок 3).

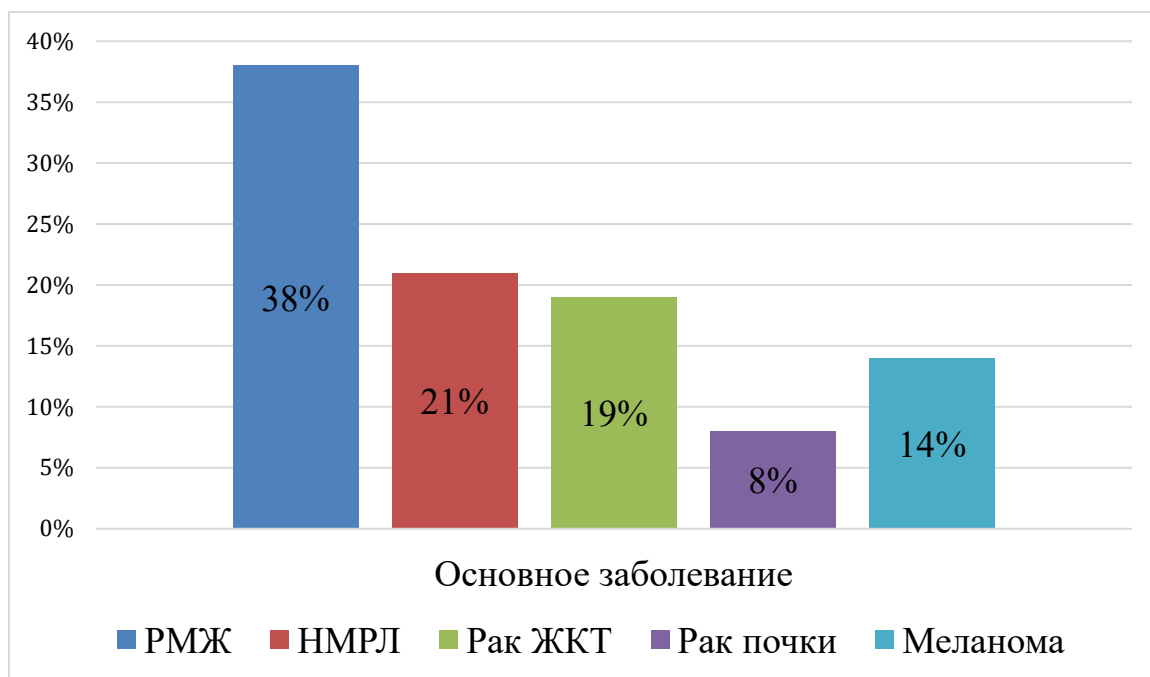


Рисунок 3 - Распределение по первичным опухолям

В группе послеоперационной СРТ: рак молочной железы — 22 (43,2 %), НМРЛ — 10 (19,6 %), меланома — 7 (13,7 %), рак почки — 5 (9,8 %), рак желудочно-кишечного тракта — 7 (13,7 %). В группе преСРХ: рак молочной железы — 16 (32,7 %), НМРЛ — 11 (22,4 %), меланома — 7 (14,3 %), рак почки — 3 (6,1 %), рак желудочно-кишечного тракта — 12 (24,5 %).

Медиана временного промежутка от момента проведения первого МРТ головного мозга и обнаружения метастаза до начала комбинированного лечения составила 27,5 (ИР 16 - 35) дней. В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии она составила 27 (ИР 14 – 39) дней, в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии - 29 (ИР 20 – 34) дней.

По топографо-анатомическому расположению метастаза в зависимости от тенториума мозжечка пациенты распределились следующим образом (Рисунок 4): супратенториальная локализация – 79 (79%), из них в группе послеоперационной СРТ - 36 (45,6%) и преСРХ - 43 (54,4%); субтенториальная - 21 (21%) из них в группе послеоперационной СРТ 15 - (71,4%) и преСРХ - 6 (28,6%).

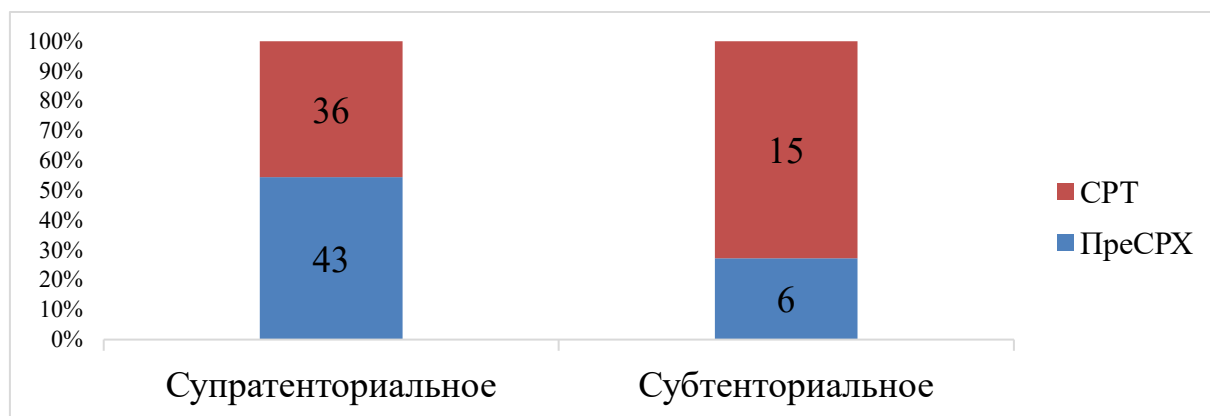


Рисунок 4 - Локализация одиночных метастазов относительно тенториума

Примеры МРТ головного мозга с супратенториальной и субтенториальной локализацией метастатических очагов представлены на рисунке 5.

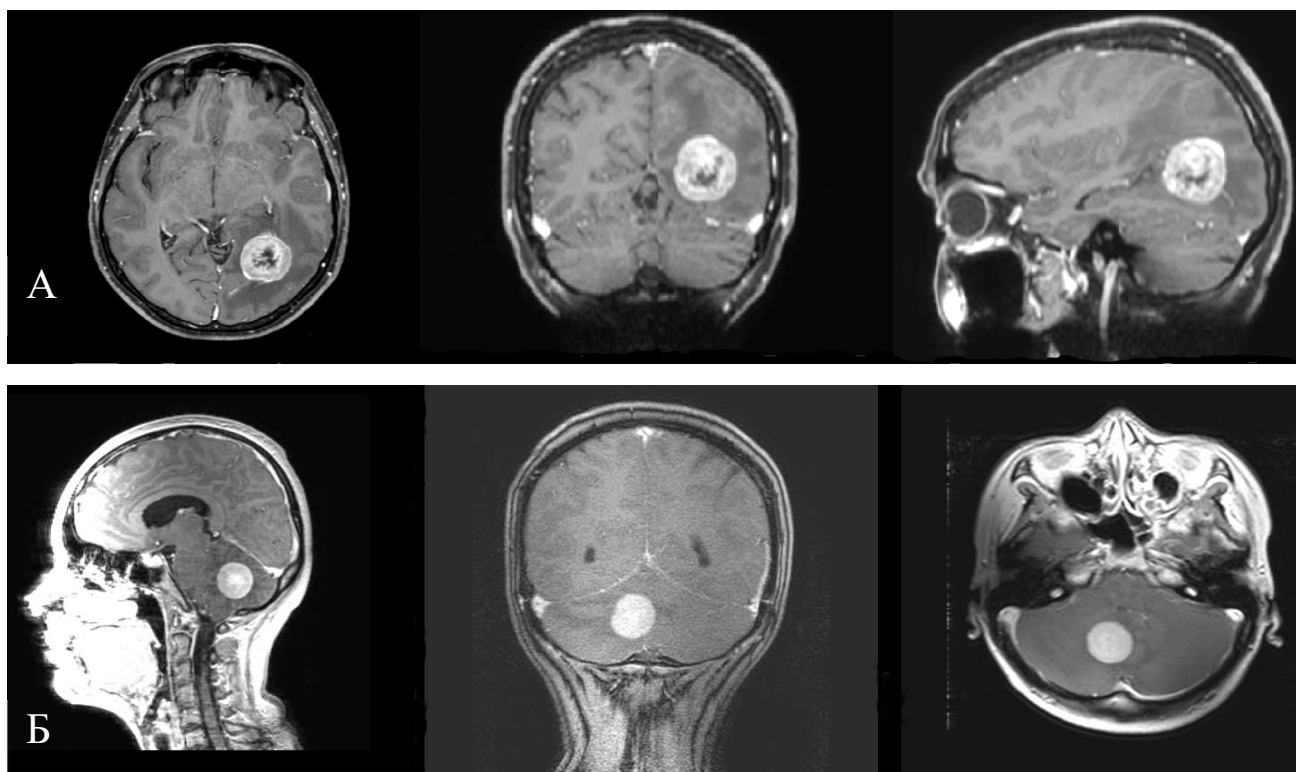


Рисунок 5 - Аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием: А – супратенториальная локализация метастаза; Б – субтенториальная локализация

Анатомия локализации метастазов в головном мозге: лобная, височная, теменная, затылочная доли и мозжечок. При расположении метастаза в обеих долях, он был отнесен в долю большего поражения.

Преобладающей локализацией метастазов были лобные доли (41 %) и мозжечок (21 %); реже — теменные (14 %) и затылочные (16 %) доли, минимально — височные доли (8 %).

Распределение по группам:

послеоперационная СРТ: лобные доли — 17 (33,3 %), височные — 5 (9,8 %), теменные — 5 (9,8 %), затылочные — 9 (17,7 %), мозжечок — 15 (29,4 %);

реСРХ: лобные доли — 24 (48,9 %), височные — 3 (6,1 %), теменные — 9 (18,4 %), затылочные — 7 (14,3 %), мозжечок — 6 (12,3 %).

Распределение пациентов в зависимости от пораженной доли представлено на рисунке 6.

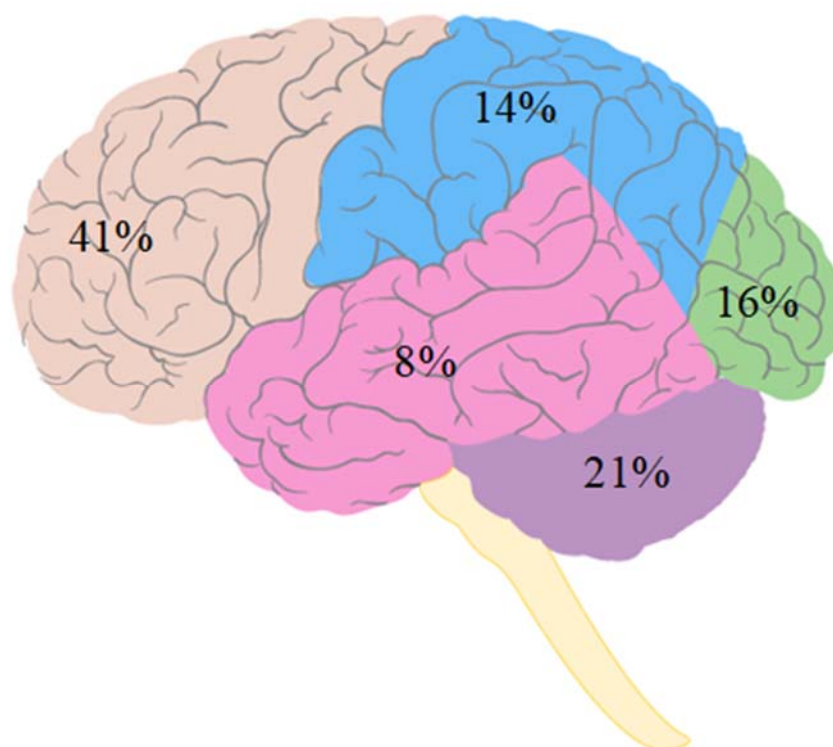


Рисунок 6 - Топографическое распределение метастазов

Все 100 пациентов были распределены на две группы в зависимости от метода комбинированного лечения.

В одной группе вначале выполнялось микрохирургическое удаление метастаза, а вторым этапом выполнялась стереотаксическая радиотерапия ложа в режиме гипофракционирования - 51 пациент (51%).

Во второй группе первым этапом проводилась предоперационная стереотаксическая радиохирургия метастаза, а затем в течение 72 часов - микрохирургическое его удаление – 49 пациентов (49%) (Рисунок 7).

Далее по тексту указанные группы обозначены как группа послеоперационной СРТ и группа преСРХ.

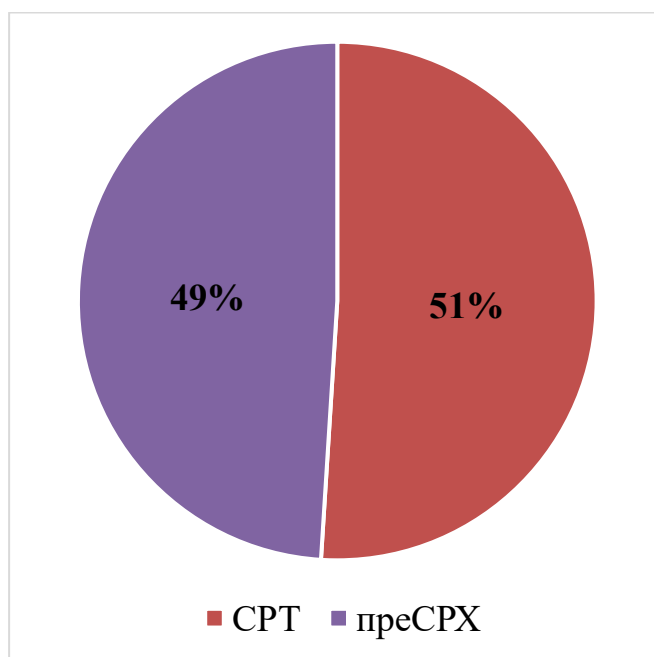


Рисунок 7 – Распределение пациентов по группам в зависимости от метода комбинированного лечения: послеоперационной СРТ и преСРХ

В группе послеоперационной СРТ ($n = 51$) ретроспективный анализ охватил 20 пациентов (39,2 %), тогда как проспективное наблюдение включало 31 пациента (60,8 %).

В группе преСРХ ($n = 49$) ретроспективные данные были изучены у 21 пациента (42,8 %), а проспективные — у 28 пациентов (57,2 %).

Основные характеристики пациентов, вошедших в данные группы лечения, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Представлены основные характеристики пациентов исследуемых групп

		Общее количество	преСРХ	Послеоперационной СРТ	p-value
Количество пациентов		100	49	51	0,78
Пол	Женский	64	32 - 65,3%	32 - 62,7%	1
	Мужской	36	17 - 34,7%	19 - 37,3%	> 0,05
Возраст, медиана, годы		56 (ИР 45-64)	56 (ИР 45 - 62)	56 (ИР 48 - 67)	> 0,05
Основное заболевание:					
Рак молочной железы		38	16 – 32,7%	22 - 43,2%	0,26
НМРЛ		21	11 - 22,4%	10 - 19,6%	0,78
Меланома		14	7 - 14,3%	7 - 13,7%	1
Рак почки		8	3 - 6,1%	5 - 9,8%	0,26
Гастроинтестинальный рак		19	12 - 24,5%	7 - 13,7%	0,09
Экстракраниальное состояние		Контролируемое			
DS-GPA		3(ИР 2,0 – 3,0)			> 0,05
Локализация метастаза:					
Супратенториальные:		79	43 - 87,7%	36 – 70,6%	0,38
Лобная доля		41	24 – 55,9%	17 – 47,2%	0,17
Височная доля		8	3 – 6,9%	5 – 13,9%	0,48
Теменная доля		14	9 – 20,9%	5 – 13,9%	0,29
Затылочная доля		16	7 – 16,3%	9 – 25%	0,62
Субтенториальные:		21	6 – 12,2%	15 – 29,4%	0,053
Средний объем метастаза			9,6 (ИР 5,7 - 17,5) см ³	10,6 (ИР 5,2- 19,2) см ³	> 0,05
Объем облучаемого очага			15,3 (ИР 8,85-19,2) см ³	23,4 (ИР 12,45-36) см ³	< 0,05

2.2 Оценка клинической картины заболевания

Клиническую картину удалось оценить у всех 100 пациентов с МГМ. Предварительная оценка функционального состояния по шкале Карновского (Приложение А) проводилась для всех пациентов до начала терапии. В исследование не включались лица с индексом <70 баллов; максимальный показатель (100 баллов) ни у кого из участников не зарегистрирован. Функциональный статус пациентов по шкале Карновского в общей когорте распределился следующим образом: 90 баллов — 26 %, 80 баллов — 61 %, 70 баллов — 13 %; медиана составила 80 баллов (Рисунок 8).

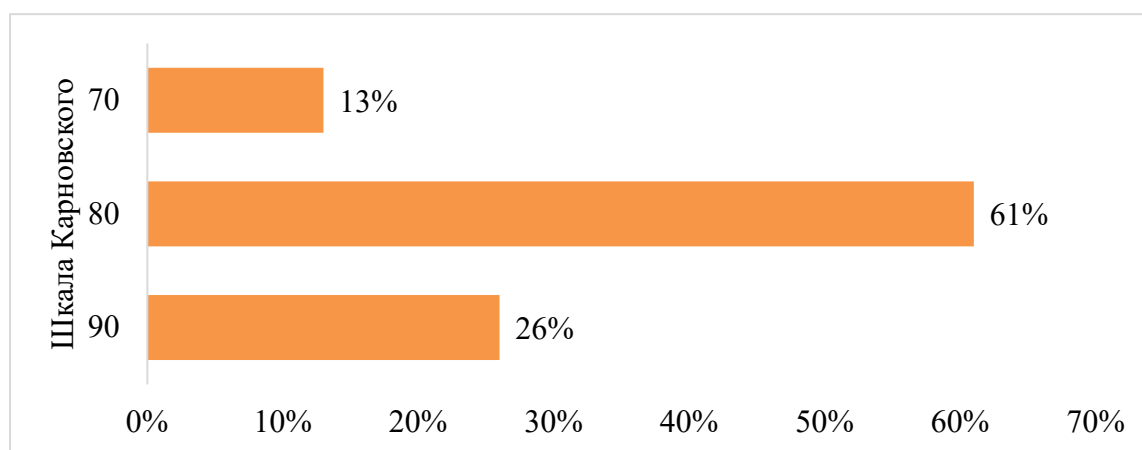


Рисунок 8 - Функциональный статус по шкале Карновского до начала терапии

В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии наблюдалась схожая картина: 90 баллов — 25,5 %, 80 баллов — 60,8 %, 70 баллов — 13,7 % при той же медианой оценке (80 баллов).

В группе предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением до и после комбинированного лечения распределение по ШК было следующим: 90 баллов — 26,5 %, 80 баллов — 61,2 %, 70 баллов — 12,3 % (Рисунок 9).

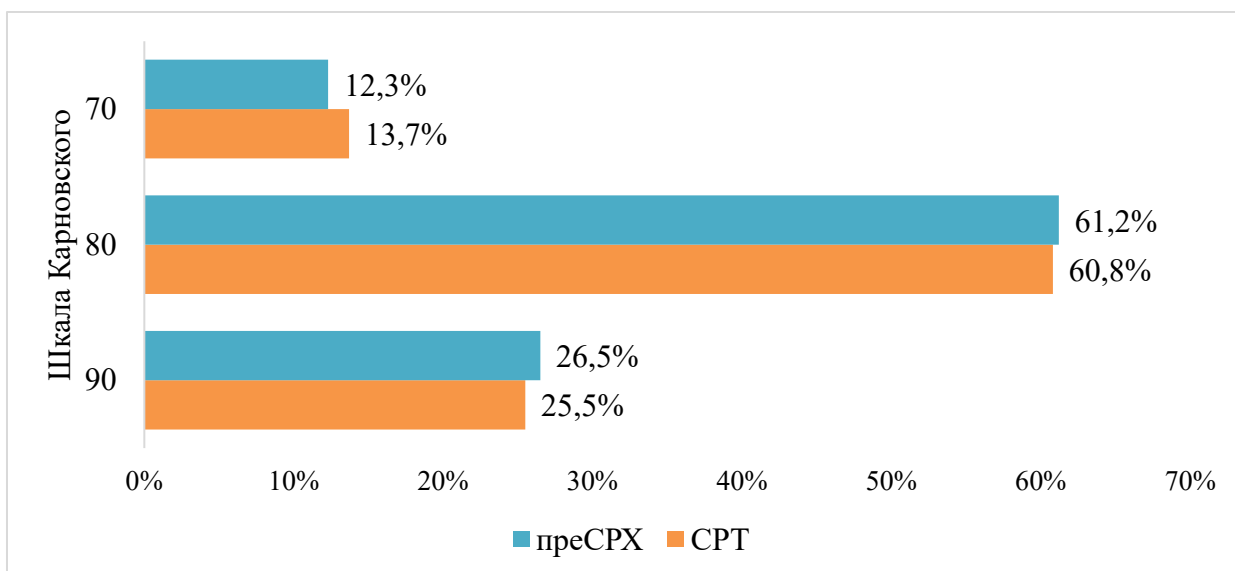


Рисунок 9 - Динамика функционального статуса по шкале Карновского в группах до и после комбинированного лечения

Для оценки ожидаемой общей выживаемости использовалась шкала DS-GPA, учитывающая шесть показателей: тип первичной опухоли, функциональный статус по шкале Карновского, наличие экстракраниальных метастазов, количество интракраниальных метастазов, возраст и биологический подтип рака молочной железы. В обеих группах сравнения медиана DS-GPA составила 3 (ИР, 2,0-3,0)[119].

До проведения лечения жалобы на общемозговую симптоматику в виде головной боли, головокружения и тошноты предъявляли 25 пациентов.

При оценке неврологической симптоматики:

у 14 пациентов (14%) неврологическая симптоматика отсутствовала, а метастатическое поражение головного мозга было выявлено как случайная находка при плановом обследовании;

у 86 пациентов имелся стойкий очаговый неврологический дефицит, который был представлен: атаксией - у 24 (27,9%); парезом в конечностях — у 20 (23,3%), зрительными нарушениями — у 10 (11,6%); афатическими расстройствами — у 8 (9,3%); эпилептическими приступами — у 20 (23,3%); признаками окклюзионной гидроцефалии — у 9 (10,5%).

У одного пациента могло отмечаться сочетание нескольких неврологических симптомов.

Графическое представление данных неврологического статуса пациентов с МГМ до лечения представлено на рисунке 10.

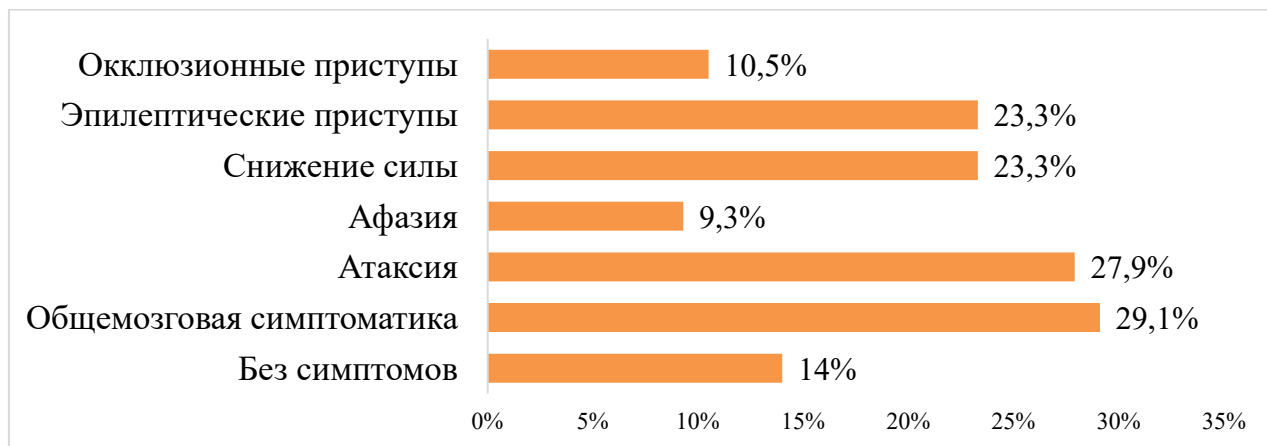


Рисунок 10 - Неврологическая симптоматика у пациентов до лечения (n=100)

При офтальмологическом осмотре выявлялись застойные диски зрительных нервов (15 пациентов, 15%) как проявление внутричерепной гипертензии, 9 из них - с метастазом в заднюю черепную ямку и у 6 (6%) - в большие полушария.

Симптоматика в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии

У 8 (15,7%) из 51 пациента неврологическая симптоматика отсутствовала.

Общемозговая симптоматика в виде головной боли, головокружения и тошноты была выявлена у 13 пациентов (30,2% от числа пациентов с неврологической симптоматикой).

Среди 43 пациентов с очаговой неврологической симптоматикой выявлено: атаксия - у 16 (37,2%); парез в конечностях — у 8 (18,6%); зрительные нарушения — у 3 (7,0%); афатические расстройства — у 5 (11,6%); эпилептические приступы — у 11 (25,6%); симптоматика окклюзионной гидроцефалии в виде выраженных признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне — у 7 (16,3%).

Графическое представление данных неврологического статуса пациентов в группе послеоперационной СРТ представлено на рисунке 11.



Рисунок 11- Неврологический статус пациентов в группе послеоперационной СРТ (n=51)

Симптоматика в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии

В данной группе у 6 (12,2%) из 49 пациентов неврологическая симптоматика отсутствовала.

Общемозговая симптоматика в виде головной боли, головокружения и тошноты была выявлена у 12 пациентов (27,9% от числа пациентов с неврологической симптоматикой).

Среди 43 пациентов с неврологической симптоматикой очаговая неврологическая симптоматика была представлена: парезом в конечностях - у 12 (27,9%); атаксией — у 8 (18,6%); зрительными нарушениями — у 7 (16,3%); афатическими расстройствами — у 3 (7,0%); эпилептическими приступами — у 9 (20,9%); окклюзионной гидроцефалией с начальными признаками внутричерепной гипертензии на глазном дне — у 2 (4,7%).

Графическое представление данных неврологического статуса пациентов в группе предоперационного облучения представлено на рисунке 12.

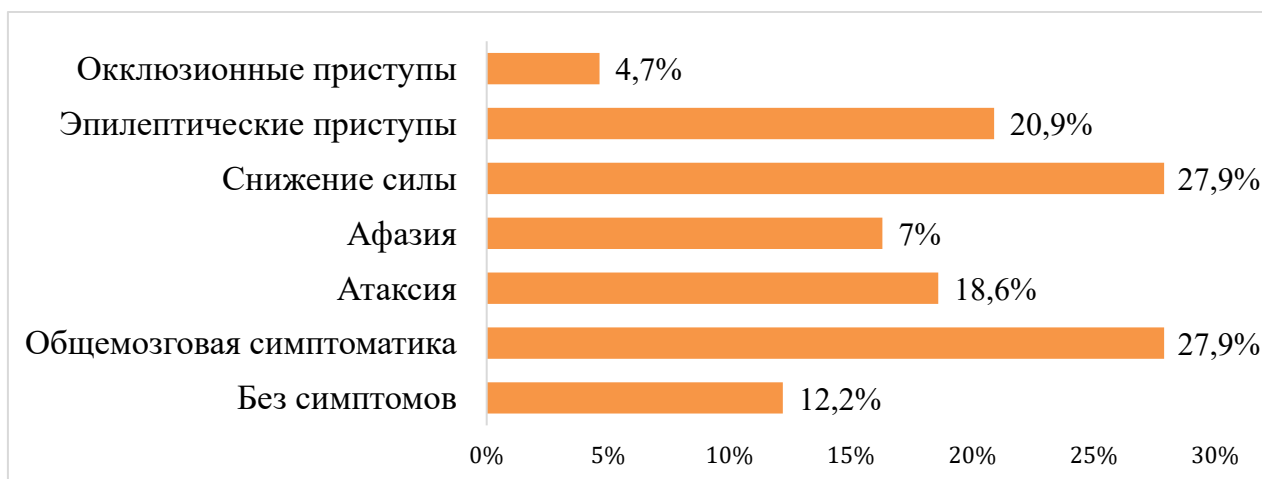


Рисунок 12 - Неврологический статуса пациентов в группе преСРХ (n=49)

При сравнительной оценке исходной клинической картины между группами отмечены различия в структуре неврологической симптоматики. В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии чаще выявлялись атаксия, эпилептические приступы и признаки окклюзионной гидроцефалии, что преимущественно было связано с большей долей пациентов с субтенториальной локализацией метастатического очага. В группе предоперационной стереотаксической радиохирургии чаще отмечался двигательный дефицит. Данные особенности клинической картины учитывались при выборе метода комбинированного лечения.

2.3 Интраоперационные показатели опухолевого процесса

В ходе операции проводилась детальная оценка интраоперационных параметров, позволяющих комплексно охарактеризовать опухолевый процесс, особенности его взаимоотношения с окружающими тканями и полноту выполненной резекции.

Консистенция

Консистенция опухолевой ткани оценивалась субъективно комбинированным методом: с помощью операционного микроскопа (для визуальной оценки структуры и гомогенности ткани), инструментально — при

помощи пинцета (с оценкой сопротивления ткани при компрессии), а также посредством аспирационного теста (с фиксацией реакции ткани на вакуумное воздействие при подключении отсоса). В результате выделялись три градации: плотная (ткань проявляет высокую устойчивость к компрессии и аспирации, сохраняет исходную форму), умеренно плотная (отмечается умеренное сопротивление компрессии, при аспирации наблюдается частичное втягивание ткани) и мягкая (характеризуется низкой сопротивляемостью компрессии, легким втягиванием в отсос и быстрой деформацией).

Кровоснабжение

В рамках интраоперационной оценки опухолевого процесса проводилась субъективная визуальная характеристика кровоснабжения метастаза с градацией на три уровня: скудное (минимальная выраженность сосудистого рисунка, единичные тонкие сосуды), умеренное (умеренная плотность сосудистой сети, несколько отчетливо видимых сосудов среднего калибра) и обильное (густая сеть сосудов, включая крупные питающие ветви, нередко с пульсирующим кровотоком).

Наличие кровоизлияний

Регистрировалось присутствие гемorragических компонентов как в структуре опухоли, так и в окружающих тканях (макроскопически видимые гематомы, точечные кровоизлияния). Для верификации выявленных изменений выполнялось сопоставление интраоперационных данных с предоперационными изображениями МРТ в режиме SWAN (Susceptibility-Weighted Imaging), обладающим высокой чувствительностью к продуктам распада гемоглобина и микрокровоизлияниям.

Характер роста

Определялся тип распространения новообразования: инфильтративный, отграниченный с описанием границ и отношения к соседним анатомическим структурам.

Наличие кистозной полости

Фиксировалось присутствие жидкостных включений внутри опухолевого

узла.

Радикальность оперативного вмешательства

Оценивалась полнота удаления опухолевой ткани с учетом макроскопически видимых краев резекции. В зависимости от объема выполненного вмешательства выделялись следующие варианты: радикальное удаление (полное иссечение опухолевого очага в пределах условно здоровых тканей) и субтотальное удаление (частичное иссечение опухоли, при котором не удается достичь полной эрадикации опухолевой ткани). В дальнейшем проводилась оценка влияния каждого из факторов на локальный рецидив и лептоменингеальную прогрессию.

2.4 Диагностика

Все пациента на догоспитальном этапе и/или в стационаре проходили стандартное комплексное обследование, включающее исследование клинического состояния организма и неврологического статуса, лабораторные исследования, нейровизуализационные методы исследования (МРТ / СКТ головного мозга, в том числе с контрастным усилением).

Комплексная клиническая оценка соматического статуса пациента включала обязательный консультативный осмотр онкологом с целью верификации наличия и распространенности экстракраниальных опухолевых очагов, СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, либо ПЭТ-КТ всего тела с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, спирометрию, электрокардиографию, эхокардиографию, фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. При показаниях выполнялись дополнительные консультации смежных специалистов и исследования систем органов для выяснения степени компенсации имеющихся сопутствующим заболеваний.

Всем пациентам проводилось МРТ головного мозга с мощностью магнитного поля от 1,5 до 3Т с и без контрастного усиления с получением срезов в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскости. В дальнейшем проводилось определение среднего объема опухоли в кубических сантиметрах. Для образований сферической

или неправильной формы рассчитывали по формуле: $0.52 \cdot A \cdot B \cdot C$, где a, b и c, максимальные размеры опухоли на КТ или МРТ снимках.

Медианные значения среднего объема метастаза составили:

в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии - 10,6 (ИР 5,2 - 19,2) см³, что приблизительно равно 3 см в диаметре;

в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии – 9,6 (ИР 5,7-17,5) см³, что приблизительно равно 3 см в диаметре.

Шести пациентам из группы предоперационной стереотаксической радиохирургии выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением за сутки до проведения лучевого лечения и в течение 24 часов после его проведения с целью определения возможных рентгенологических изменений после лучевой терапии, таких как: изменение перфузии в опухоли; изменение перфузии в перифокальной ткани; влияние лучевой терапии на перифокальный отек.

2.5 Методика проведения стереотаксического облучения

Лечение на линейных ускорителях (Новалис, TrueBeam STx) и на аппарате КиберНож (Рисунок 13) разделяется на несколько этапов.



Рисунок 13 - Ускоритель CyberKnife M6 (Accuray)

1. Иммобилизация пациента

Основной задачей иммобилизации является обеспечение высокой точности воспроизведения укладки и стабильной фиксации мишени на протяжении всего сеанса лучевой терапии. При лечении на современных линейных ускорителях благодаря наличию современной системы рентгеновской навигации и возможности контроля положения области интереса в процессе облучения, требования к жесткой фиксации менее строгие, чем при стереотаксическом облучении на других установках, например, на аппарате ГаммаНож. Тем не менее, использование современных устройств фиксации необходимо и расширяет возможность проведения стереотаксического конформного облучения патологических очагов. При облучении интракраниальных мишеней для иммобилизации пациента используются термопластические индивидуальные фиксирующие маски. Так как положение пациента и мишени постоянно отслеживается во время лечения. Для большинства пациентов применяются U-образные маски толщиной 2,4мм, со стандартной перфорацией без дополнительных условий. При изготовлении маски пациенту подбирается один из шести имеющихся подголовников, максимально соответствующий форме его головы и шеи. Если подобрать подходящий подголовник из имеющихся в наборе оказывается невозможно, пациенту изготавливается индивидуальный одноразовый подголовник. На аппарате ГаммаНож проводится фиксация стереотаксической рамы.

Измерение размера черепа пациента, высоты стоек и выступов винтов стереотаксической рамы производилось после фиксации рамы, с использованием специального прозрачного «шлема» (Elekta AB, Швеция), имеющего ряд пронумерованных отверстий и «щуп-линейку», с помощью которой измерялось расстояние от центра стереотаксического пространства (изоцентра системы) до поверхности черепа в точке измерения. Эти данные фиксировались в системе планирования. Топометрические измерения были необходимы для построения математической модели черепа и расчетов вероятности его столкновения с внутренней поверхностью коллиматорного шлема, а также для расчета лучевой

нагрузки на его объем.

2. Проведение КТ и МРТ – сканирования пациента

Информация, получаемая при сканировании пациента на рентгеновском компьютерном томографе, используется для решения трех основных задач: для расчета дозовых распределений, для генерирования навигационных DRR и в меньшей степени для определения(уточнения) контуров мишени и критических структур. Исследование пациента проводится в том же положении и с использованием тех же средств иммобилизации, что и последующее лечение. Во время КТ-исследования, как и во время облучения пациент должен лежать на спине. Это обязательное требование системы навигации. КТ-исследование области интереса выполняется обычно сразу после изготовления фиксирующих приспособлений. Толщина среза обычно 1,25мм. При лечении на аппарате ГаммаНож КТ-исследование пациента не требуется, после фиксации стереотаксической рамы пациенту проводилось топометрическое МРТ исследование головного мозга в разных режимах (T1 с контрастным усилением и без, T2).

3. Планирование облучения

Создание плана – это наиболее сложный этап в лечении пациентов, во время которого формируется объем мишени, определяется доза облучения, выбирается методика подведения дозы, анализируется дозовое распределение, оцениваются риски лучевых повреждений. На первом этапе происходит передача медицинских изображений в систему планирования. Далее проводится выравнивание и совмещение всех импортированных исследований. После подготовки исходных данных проводится определение контуров мишени и критических структур.

Объем мишени определялся по данным топометрического МРТ-исследования. Также используется и дооперационное МРТ исследование для наиболее точной оценки объема мишени. Для всех интракраниальных патологий оконтуриваются: глазные яблоки, зрачки (или весь передний полюс глаза), зрительные нервы, хиазма, ствол головного мозга, улитка, а также иные

критические структуры в зависимости от уровня поражения. В объем облучения включается солидный и кистозный (при наличии) компонент опухоли в предоперационном облучении. Для проведения послеоперационного облучения мишень определялась как послеоперационная полость (Рисунок 14).

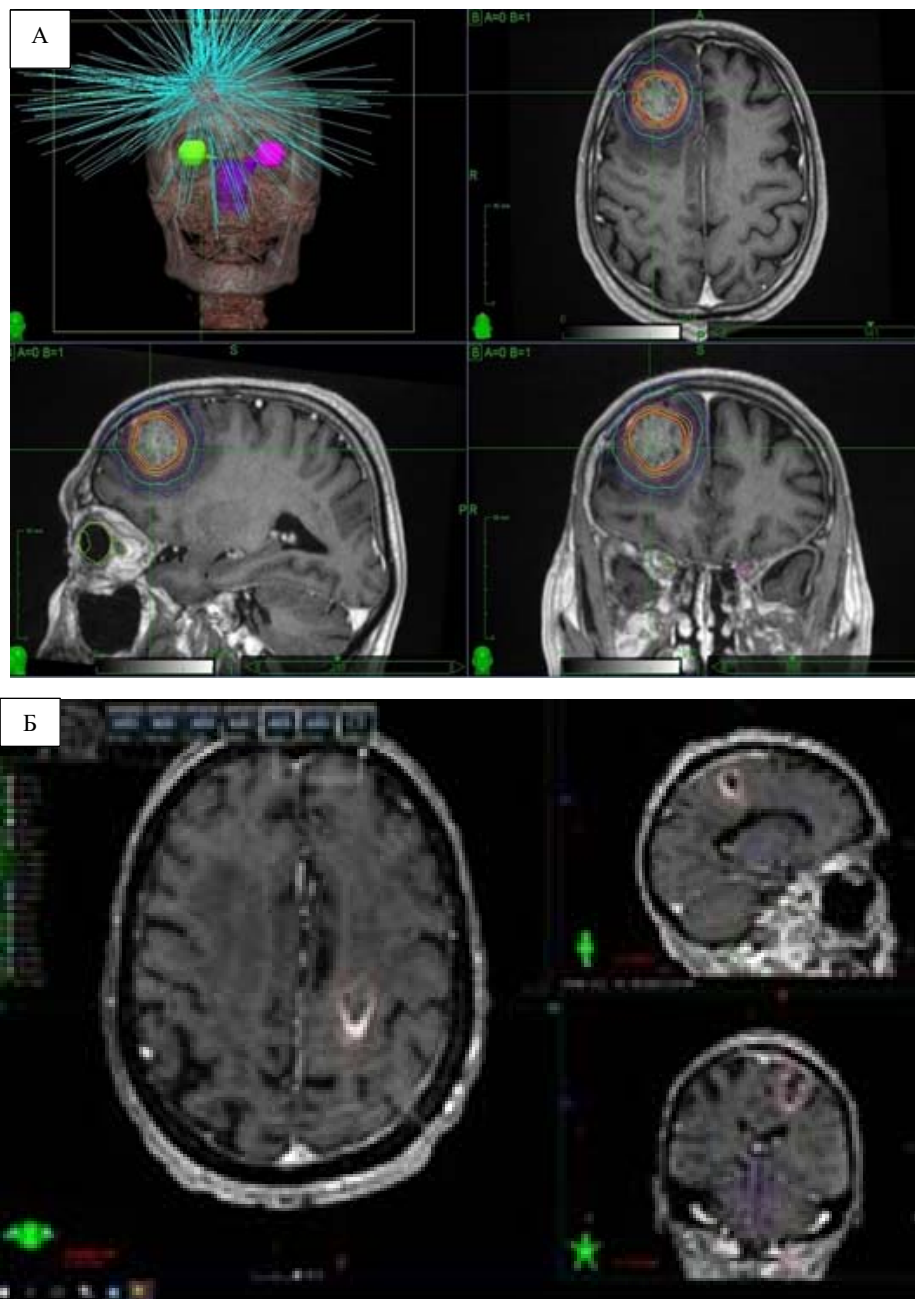


Рисунок 14 - Пример планирования стереотаксического облучения в системе MultiPlan (аппарат CyberKnife). А - предоперационное планирование: оконтуривание солидного и кистозного компонент метастаза в правой лобной доле с учетом перифокального отека и критических структур (ствол мозга, зрительные пути); Б - послеоперационное планирование: контурирование послеоперационной полости с остаточным накоплением контраста + краевой захват 2 мм для послеоперационной СРТ в режиме гипофракционирования

Объем облучения устанавливался по данным МРТ головного мозга как послеоперационная полость с участками накопления контрастного вещества с дополнительным краевым захватом в 2 мм [34]. Выбор режима гипофракционирования послеоперационной полости проводится врачом-радиотерапевтом с учетом объема облучения, гистологии первичной опухоли, лучевой нагрузки на критические структуры и паренхиму мозга, наличия остаточной опухоли после резекции.

4. Укладка пациента

Укладка и фиксация пациента на столе осуществляется при помощи соответствующих приспособлений (подголовника, термопластической маски). Далее процедурный стол устанавливается в положение, когда перекрестье центрированных лазеров примерно совпадает с центром облучения, заданным в планирующей системе. После выполнения рентгеновских снимков и коррекции положения пациента с помощью навигационной системы, оператор получает разрешение начать лечение. Длительность сеанса зависит от количества мишеней, их формы и объема, размера коллиматора, разовой дозы и пр., составляет от 15 до 120 минут. Во время сеанса ведется непрерывное видеонаблюдение за пациентом и работой аппарата. Также проводится мониторинг сердечной деятельности и сатурации O₂.

2.6 Наблюдение после лечения

Пациентам, прошедшим хирургическое лечение в течение первых 24 часов, выполнялась КТ головного мозга для исключения геморрагических и ишемических осложнений. Оценка состояния пациентов проводилась ежедневно с фиксацией данных в дневниках в истории болезни. После операции также все пациенты проходили осмотры офтальмолога, при операциях в задней черепной ямке - оториноларинголога. Проводилось лечение ранних послеоперационных осложнений. В конце госпитализации все данные о проведенном лечении, состоянии пациента и рекомендации вносились в выписной эпикриз. После

выписки из стационара всем пациентам было рекомендовано проведение контрольного МРТ исследования головного мозга с контрастным усилением через 2-3 месяца с последующей консультацией нейрохирурга и радиолога. Далее МРТ головного мозга с контрастным усилением проводилось каждые 3 месяца или раньше при ухудшении самочувствия.

Пациентам, прошедшим лучевое лечение после оперативного лечения, рекомендовалось проходить контрольное МРТ исследование головного мозга с контрастным усилением через 3 месяца после облучения, затем каждые 3 месяца, либо раньше при ухудшении самочувствия.

Пациенты, которым было выполнено предоперационное стереотаксическое облучение, проходили МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 3 месяца с обязательной консультацией нейрохирурга и радиотерапевта, либо ранее при ухудшении самочувствия. В случае выявления локального рецидива, лептоменингеальной прогрессии в каждом случае индивидуально решался вопрос о проведении повторной лучевой терапии или операции при совместном обсуждении нейрохирурга и радиотерапевта с учетом размера, локализации процесса, соматического статуса, неврологической картины и пожеланий пациента.

В данном исследовании установление факта локального рецидива и лептоменингеальной прогрессии происходило по данным контрольных МРТ исследований. Дата выявления соответствовала либо дате проведения МРТ, либо дате консультации специалиста.

Осложнениями в данном исследовании назывались только неожиданные негативные события, в то время как любой предсказуемый неблагоприятный исход, вызванный специфическим хирургическим риском, присущим процедуре, считался последствием операции. Например, возникшая после операции мозжечковая атаксия не являлась осложнением, а считалась последствием операции в гемисфере мозжечка.

В исследовании оценивались отдельно интраоперационные осложнения, ранние послеоперационные осложнения, ранние осложнения после облучения, а

также отдаленные (поздние) осложнения.

Ранними послеоперационными считались осложнения, которые развились в период госпитализации и в течение 30 дней с момента выписки из стационара. Ранние осложнения после облучения фиксировались в течение периода лучевого лечения и 30 дней с момента его окончания. Для пациентов в группе предоперационной радиохирургии это включало кровоизлияние в метастаз и увеличение перифокального отека. В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии ранними лучевыми осложнениями считали нежелательные явления, включавшие нарастание перифокального отёка, усиление общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики, головную боль, тошноту, рвоту, а также возникновение либо учащение судорожных приступов.

Наличие отдаленных (поздних) осложнений оценивалось через 3 месяца и более после проведенного лечения. К поздним хирургическим осложнениям относились: абсцесс, остеомиелит, гидроцефалия. К поздним лучевым осложнениям — радионекроз.

Ранние послеоперационные осложнения разделялись на две группы: непосредственно связанные с хирургией (ликворея, нарастающая гидроцефалия, раневая инфекция) и системные осложнения вследствие тяжелого послеоперационного процесса (пневмония, тромбоз вен нижних конечностей, сепсис).

Ранние послеоперационные осложнения разделялись на две группы: непосредственно связанные с хирургией — ликворея, нарастающая гидроцефалия, раневая инфекция — и системные осложнения вследствие тяжёлого послеоперационного течения — пневмония, тромбоз вен нижних конечностей, сепсис.

Для стандартизированной оценки тяжести осложнений использовали классификацию Landriel–Ibáñez[72], адаптированную для нейрохирургической практики. Данная классификация основана на объёме лечебных мероприятий, необходимых для коррекции осложнения, и учитывает необходимость

медикаментозной терапии, инвазивного вмешательства, хирургического лечения под общей анестезией, лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также летальный исход.

Согласно классификации Landriel–Ibáñez, осложнения Ia степени не требуют лечения; Ib степени требуют медикаментозной терапии; IIa степени — инвазивного вмешательства без общей анестезии; IIb степени — хирургического вмешательства под общей анестезией; IIIa степени — лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии без стойкого неврологического дефицита; IIIb степени — лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии со стойким неврологическим дефицитом; IV степени соответствуют летальному исходу. При наличии у одного пациента нескольких осложнений в итоговом анализе учитывали осложнение с наибольшей степенью тяжести.

2.7 Методы статистической обработки материала

Результаты исследования обрабатывались с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft.Inc) и среды R (версия 4.2.1).

Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлены следующим образом:

среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных случайных величин;

медиана и квартили (Me [Q1; Q3]) для величин с ненормальным распределением;

категориальные показатели представлены как абсолютное число и процентное соотношение ($n \%$).

Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых

выборках проводили с помощью метода Манна-Уитни, для зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона для парных сравнений. Задачи оценки статистической значимости различий в распределениях категориальных переменных в независимых выборках решали с помощью критерия Хи-квадрат и точного теста Фишера, для зависимых выборок использовался критерий Мак-Немара. Для числовых показателей различия оценивали с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных случайных величин) или критерия Манна-Уитни (при опровержении гипотезы о нормальном распределении). Был проведен анализ выживаемости с использованием метода множительных оценок Каплана-Мейера. Полученные кривые выживаемости сравнивались между собой с использованием лог-рангового критерия. Результаты тестирования статистических гипотез признавались статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$.

Глава 3 Методы комбинированного лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг

3.1 Показания к проведению комбинированного лечения

В современной нейроонкологии «золотым стандартом» лечения церебральных метастазов признана комбинированная тактика, предусматривающая сочетание хирургического вмешательства и лучевой терапии (в том числе стереотаксической радиохирургии). Оптимальная последовательность этапов терапии определяется на мультидисциплинарном консилиуме — с участием нейрохирурга, радиотерапевта, онколога и химиотерапевта — на основании комплексной оценки клинико-диагностических критериев, включая данные нейровизуализации, неврологический статус, соматическое состояние пациента (в том числе по шкале Карновского) и прогноз выживаемости.

При выборе первого этапа лечения учитываются приоритетные показания. Хирургическое вмешательство, как начальный этап терапии, обосновано при наличии: резистентных к медикаментозной терапии эпилептических приступов; мультикистозного характера метастаза, затрудняющего точное оконтуривание очага при радиохирургическом планировании; выраженных признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне в виде застойных дисков зрительных нервов; смещения срединных структур головного мозга более чем на 10 мм, требующего срочной декомпрессии; а также при любом размере метастаза, сопровождающегося дислокационным синдромом.

Особое значение при выборе последовательности этапов комбинированного лечения имеет клиническая симптоматика, обусловленная поражением структур задней черепной ямки. Наличие атаксии, признаков компрессии мозжечка и ствола головного мозга, окклюзионной гидроцефалии, а также выраженных застойных дисков зрительных нервов на глазном дне свидетельствуют о риске быстрого нарастания внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома. В

подобных клинических ситуациях предпочтение отдается хирургическому вмешательству в качестве первого этапа комплексного лечения с последующим проведением стереотаксической радиотерапии ложа удаленного метастаза.

В свою очередь, предоперационная стереотаксическая радиохирургия рассматривается как предпочтительный первый этап в случаях контролируемых эпилептических приступов, не требующих экстренного хирургического вмешательства; отсутствия признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне в виде застойных дисков зрительных нервов, либо наличия минимальных проявлений, не угрожающих витальным функциям; смещения срединных структур менее чем на 10 мм при отсутствии грубой неврологической симптоматики; а также при размере метастаза до 5 см. в диаметре, позволяющем достичь локального контроля опухолевого роста при облучении без необходимости срочной декомпрессии.

Ключевым принципом принятия решения является индивидуализированный подход: при жизнеугрожающих состояниях (выраженная дислокация срединных структур, острая гидроцефалия) хирургическое вмешательство выполняется безотлагательно, тогда как в ситуациях с благоприятным прогнозом и контролируемой симптоматикой приоритет может быть отдан предоперационной стереотаксической радиохирургии.

3.2 Комбинация хирургического лечения и послеоперационной стереотаксической лучевой терапии

Целью комбинированного лечения, включающего микрохирургическое удаление с последующей стереотаксической радиотерапией является контроль опухолевого роста и лептоменингеальной диссеминации.

В исследовании участвовали 51 пациент, прошедших комбинированное лечение – микрохирургическое удаление с последующим стереотаксическим облучением в режиме гипофракционирования. Катамнез прослежен у всех 51 пациента. Средний период наблюдения составил 16,8 месяцев.

Средняя продолжительность госпитализации в нейрохирургическом отделении составила 6 дней (ИР 4-8). Во время госпитализации пациенту проводился онкологический консилиум, на котором принималось решение о дальнейшем послеоперационном стереотаксическом облучении в режиме гипофракционирования. Для проведения послеоперационного облучения использовался режим гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии. Мишень определялась как послеоперационная полость. Объем облучения устанавливался по данным МРТ головного мозга как послеоперационная полость с участками накопления контрастного вещества с дополнительным краевым захватом в 2 мм [34].

Медиана времени от оперативного лечения до начала лучевой терапии составила 35 (ИР 28-43) дней. Медианные значения среднего объема метастаза в группе послеоперационного стереотаксического облучения был - 10,6 (ИР 5,2 - 19,2) см³, что \approx 3 см в диаметре. Медиана послеоперационного объема облучения составила 23,4 (ИР 12,45-36) см³, что в 2,2 раза больше медианного значения среднего объема 10,6 (ИР 5,2 -19,2) см³ до операции и является статистически значимым параметром ($p < 0,001$). Это связано с появлением послеоперационной полости и необходимостью дополнительного захвата перифокальной ткани на 2мм.

Выбор режима гипофракционирования послеоперационной полости проводился лечащим врачом-радиологом с учетом объема облучения, гистологии первичной опухоли, лучевой нагрузки на критические структуры и паренхиму мозга. Использовались следующие режимы гипофракционирования: 13 пациентам – 3 фракции по 8-9Гр, 31 пациенту - 5 фракций по 6Гр, 7 пациентам - 6 фракций по 5 Гр.

В анализируемой клинической группе микрохирургическое удаление метастаза было выполнено фрагментарным методом 36 (70,6 %) пациентам, единым блоком - в 15 (29,4 %).

По консистенции метастазы распределились следующим образом: умеренно плотные - в 23 случаях (45,1 %), плотные — в 18 (35,3 %), мягкой консистенции —

в 10 (19,6 %).

При субъективной оценке степени кровоснабжения метастазов получены такие данные: умеренное кровоснабжение зафиксировано в 24 случаях (47,1 %), скудное— в 18 случаях (32,3 %), обильное — в 9 случаях (17,6 %).

В 42 случаях (82,3 %) интраоперационно кровоизлияния в метастаз не обнаружены. Эти данные подтверждены предоперационным контрастным МРТ головного мозга в режиме SWAN. В 9 случаях (17,7 %) кровоизлияние в метастаз было выявлено: из них 4 (44,4 %) - ассоциированы с меланомой, 3 (33,3 %) — с раком почки и 2 (22,3 %) — с раком молочной железы.

При оценке характера роста метастазов выявлено: инфильтративный рост - в 26 случаях (51 %), отграниченный рост — в 25 (49 %).

Кистозные полости отсутствовали в 44 случаях (86,3 %), были обнаружены и потребовали аспирации с удалением капсулы - в 7 случаях (13,7 %).

По объему хирургического вмешательства результаты распределились так: радикальное удаление метастаза удалось выполнить в 47 случаях (92,2 %), субтотальное удаление проведено в 4 случаях (7,3 %).

Субтотальное удаление метастаза было связано с его расположением и инфильтрацией синусов головного мозга: в двух случаях - поперечного, в двух - верхнего сагиттального.

Гистологическое исследование подтвердило первичный онкологический диагноз.

На момент выписки из стационара у пациентов, перенесших хирургическое лечение, зафиксированы следующие исходы по шкале Карновского: ухудшение – у 2 (3,9%) пациентов, без изменений – у 45 (88,2%), улучшение – у 4 (7,8%). Ухудшение при выписки связано с расположением опухоли в функциональной значимой зоне и наблюдалось в виде появления слабости в конечности.

Неврологический статус повторно оценивался на седьмые сутки после операции и перед проведением курса стереотаксической радиотерапии.

На 7-е сутки самыми частыми симптомами были: головная боль – у 27

(52,9%) пациентов, боль в области послеоперационной раны – у 35 (68,6%), головокружение – у 15 (29,4%) пациентов.

До операции у 8 (16,2%) пациентов отсутствовала неврологическая симптоматика. У 3 (37,5%) из них развился неврологический дефицит: в 2 случаях - снижения силы в конечностях, в 1 случае - гемианопсия.

Осмотр офтальмолога проводился на 7 сутки после операции. У 7(16,3%) сохранялись признаки застоя зрительного нерва с положительной тенденцией.

На 7 сутки после операции состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского: 90 баллов – у 13 пациентов (25,5%), 80 баллов – у 35 пациент (68,6%), 70 баллов – у 3 пациентов (5,9%). В сравнении с дооперационными данными, у четверых пациентов функциональный статус по шкале Карновского вырос с 70 до 80 баллов.

Перед стереотаксической лучевой терапией все пациенты прошли повторный неврологический и офтальмологический осмотр. Головная боль регрессировала - у 15 (55,5%) пациентов, боль в области послеоперационной раны – у 22 (62,9%) пациентов, головокружение – у 7 (46,7%) пациентов. При офтальмологическом осмотре признаков застоя на глазном дне не обнаружено.

Функциональный статус по шкале Карновского до проведения лучевой терапии оценивался: 90 баллов – у 13 пациентов (25,5%), 80 баллов – у 35 пациент (68,6%), 70 баллов – у 3 пациентов (5,9%). На рисунке 15 отображена динамика функционального статуса пациентов по шкале Карновского до операции, на 7-е сутки после операции и до начала лучевой терапии. Статистически значимых переходов пациентов из группы 70 баллов до операции в группу 80 баллов после операции не получены ($p=0,41$).

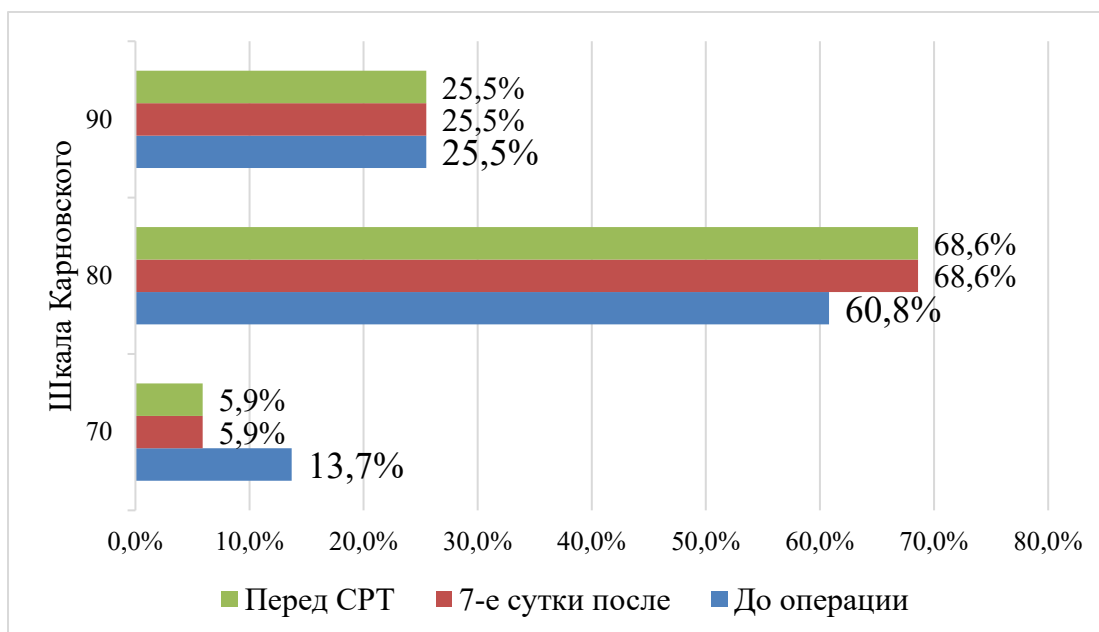


Рисунок 15 - Динамика функционального статуса по шкале Карновского

Медиана времени от оперативного лечения до начала лучевой терапии составила 35(ИР 28-43) дней.

Катамнестическое исследование проводилось каждые 3 месяца и выполнено у 51 пациента, прошедшего лучевое лечение.

Демонстрация эффективности персонализированного подхода и оптимального комбинированного лечения - микрохирургического вмешательства со стереотаксической лучевой терапией в режиме гипофракционирования на ложе удаленного метастаза, представлено в клиническом наблюдении 1.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К., 56 лет, обратилась с жалобами на головную боль и головокружение, беспокоящие в течение месяца. По данным МРТ головного мозга с контрастированием визуализировано новообразование правой теменно-височной области размерами 4,7х4,1х4,6 см. Учитывая наличие в анамнезе рака сигмовидной кишки, с высокой вероятностью речь шла о вторичном поражении (Рисунок 16). Пациентка осмотрена офтальмологом – выявлены признаки внутричерепной гипертензии на глазном дне в виде застойных дисков зрительных нервов, больше справа.

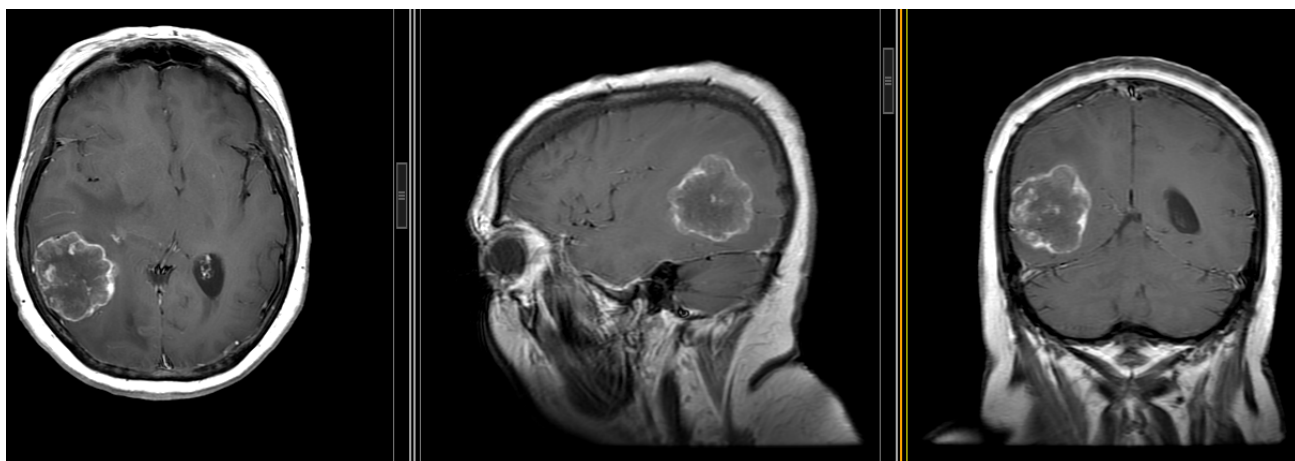


Рисунок 16 - Аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы МРТ в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациентки К.: визуализируется новообразование в правой теменно-височной области справа больших размеров с перифокальным отеком и со смещением срединных структур влево на 11мм

Учитывая размер опухоли более 30 мм в диаметре, смещение срединных структур более 10 мм и наличие признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне, было принято решение о проведении первым этапом оперативного лечения.

Пациентке проведена операция – «Микрохирургическое удаление новообразования правой теменной-височной области с нейрофизиологическим контролем». После вскрытия твердой мозговой оболочки выявлено новообразование, выходящее на поверхность мозга на площади 2х3 см. В базальных отделах трепанации на опухоли распластана гипертрофированная нижняя анастомотическая вена, которая была мобилизована на протяжении и отодвинута ватником от опухоли. Опухоль желто-белого цвета, средней консистенции (более плотная, чем мозговая ткань), скудно кровоснабжаемая. Выделена по границе перифокальной ткани при помощи ультразвукового деструктора с коагуляцией и пересечением незначительного количества питающих опухоль сосудов. Опухоль удалялась несколькими крупными фрагментами, во время удаления вскрылась полость правого бокового желудочка, частично коагулировано сосудистое сплетение. После удаления опухоли мозговая ткань запала, появилась отчетливая пульсация мозговой ткани, выполнен гемостаз при

помощи биполярной коагуляции, гемостатической ваты. Твердая мозговая оболочка ушита, костный лоскут уложен на место. Послойное ушивание раны. Результат срочного гистологического исследования - метастаз рака. Гистологическое заключение – метастаза аденокарциномы кишечника.

На первые сутки после оперативного лечения выполнена компьютерная томография головного с целью исключения послеоперационных осложнений (Рисунок 17).

Пациентка выписана на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии без нарастания неврологического дефицита для проведения послеоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гиподробирования.



Рисунок 17. КТ-головного мозга пациентки К. на первые сутки после оперативного лечения, визуализируется послеоперационная полость, данных за наличие послеоперационных осложнений нет.

Через 27 дней после проведенного оперативного лечения пациентка выполнила контрольное МРТ головного мозга (Рисунок 18).

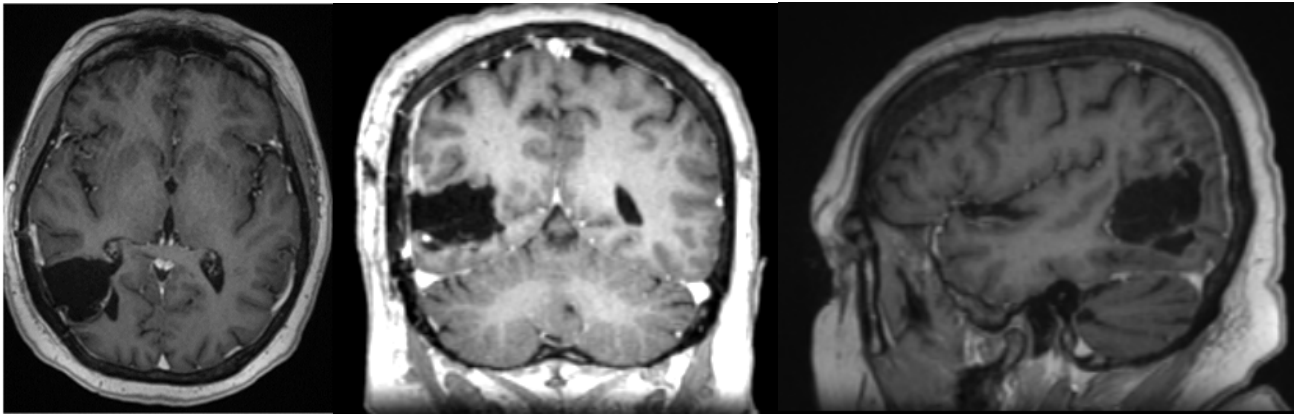


Рисунок 18 - Контрольная МРТ головного мозга пациентки К., перед проведением курса лучевой терапии в режиме гипофракционирования с контрастным усилением в аксиальных, фронтальных и сагитальных срезах: визуализируется последствия перенесенного микрохирургического вмешательства в правой височной доле в виде резекции диаметром до 35 мм с контрастированием по периферии, данных за продолженный рост не получено

Через 30 дней после оперативного лечения проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования на область ложа метастаза в правой височной доле с краевым захватом 2мм. Объем мишени составил 49,1 см³. Облучение осуществлялось на линейном ускорителе «TrueBeam». За время лечения подведено 5 фракций с РОД=6,0 Гр до СОД=30 Гр. Лучевую терапию пациентка перенесла удовлетворительно.

В дальнейшем продолжала динамическое наблюдение.

3.3 Комбинация предоперационной стереотаксической радиохирургии и последующего микрохирургического лечения

Комбинированное лечение, включающее предоперационную стереотаксическую радиохирургию с последующим микрохирургическим лечением в течение 72 часов, является новым подходом в лечение пациентов с МГМ.

Целью комбинированного лечения, включающего первым этапом проведение стереотаксической радиохирургии и вторым этапом микрохирургическое удаление метастаза, является контроль опухолевого роста и

лептоменингеальной диссеминации.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на аппаратах: «ГаммаНож» Icon/Elekta; «КиберНож»/Accuray; «TrueBeam STX»/Varian; «Novalis»/BrainLab. В качестве иммобилизации использовалась термопластическая маска или стереотаксическая рама. Для нейровизуализации и дальнейшего оконтуривания использовались магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (толщина среза 1 мм) и КТ (толщина среза 1 мм). Лучевое лечение проводилось по протоколу RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 90-05 (Приложение Б, В) с увеличением дозы облучения на 20% от рекомендуемого значения.

Медианные значения среднего объема метастаза в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии составили 9,6 (ИР 5,7 – 17,5) см³, что \approx 3 см. в диаметре. Медианное значение предоперационного объема облучения - 15,3 (ИР 8,85-19,2) см³, что \approx 4 см. в диаметре. Статистически значимых различий не получено ($p=0,7$).

В группе преСРХ медианное значение интервала между радиохирургией и микрохирургическим лечением составило 1 (ИР 1-2) сутки. Временной интервал между проведением преСРХ и микрохирургическим удалением преимущественно составлял одни сутки. Данный интервал был зарегистрирован в 67,3% наблюдений. Перерыв продолжительностью два дня отмечался в 24,5% случаев, тогда как интервал в три дня встречался значительно реже и составил 6,1%. Отсутствие временного интервала между этапами лечения было зафиксировано в 2,0% наблюдений. Таким образом, в исследуемой группе преобладало выполнение оперативного вмешательства в течение первых суток после завершения лучевой терапии. Средняя продолжительность госпитализации в хирургическом отделении составила 5 дней (ИР 4-7).

В данной группе катамнез прослежен у всех 49 пациентов. Средний период наблюдения составил 20,8 месяцев.

При обследовании пациентов до проведения облучения и последующего

микрохирургического лечения было выявлено: неврологическая симптоматика отсутствовала - у 6 (12,2%) пациентов; общемозговая симптоматика (головная боль, головокружение, тошнота) - у 12 (27,9%); снижение силы в конечностях – у 12 (27,9%); атаксия – у 8 (18,6%); зрительные нарушения – у 7 (16,3%); афатические расстройства - у 3 (6,9%); эпилептические приступы – у 9 (20,9%); окклюзионная гидроцефалия с наличием начальных признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне – у 2 (4,6%).

Функциональный статус по шкале Карновского оценивался до проведения стереотаксической радиохирургии и через 7 дней после оперативного лечения, составлял: 90 баллов – у 13 пациентов (26,5%), 80 баллов – у 30 (61,2%), 70 баллов – у 6 (12,3%). Изменение функционального статуса по шкале Карновского в данной группе пациентов не отмечено.

Нарастание общемозговой и очаговой симптоматики также не отмечалось.

В данной клинической группе до оперативного лечения МР-перфузия головного мозга выполнена 6 (12,2%) пациентам. В 1 (16,7%) случае выявлены перфузионные изменения: увеличение СBF в метастазе с 138,8 до 168,1 мл/100г и перифокальной зоне с 27,1 до 36,4 мл/100г. Также наблюдалось увеличение объема метастаза с 3,6 см³ до 3,8 см³ и некоторое увеличение объемного воздействия на IV желудочек за счет перифокальной зоны образования в левой гемисфере мозжечка по сравнению с предыдущим исследованием.

Медианное значение суммарной очаговой дозы/разовой очаговой дозы равно 22 (ИР 18-24) Гр. Все пациенты во время лучевой терапии получили дексаметазон в дозировке 8 мг.

В группе пациентов, получивших предоперационную стереотаксическую радиохирургию, фрагментарный метод удаления применялся в 30 случаях (61,2 %), тогда как удаление единым блоком - в 19 (38,8 %).

По консистенции метастазы распределились следующим образом: плотной консистенции — в 21 случае (42,9 %), мягкой — в 16 (32,6 %), умеренно плотной — в 12 (24,5 %).

По данным интраоперационной субъективной оценки степени кровоснабжения метастазов, умеренное кровоснабжение отмечено в 26 случаях (53,1 %), скудное — в 17 случаях (34,7 %), обильное — в 6 случаях (12,2 %)

Интраоперационно отсутствие кровоизлияний в метастаз подтверждено у 45 пациентов (91,8 %); данные согласуются с результатами дооперационного контрастного МРТ головного мозга. Кровоизлияние в метастаз выявлено у 4 пациентов (8,2 %), у 3 из них был рак желудочно-кишечного тракта, у 1 — при раке почки.

Характер роста метастазов продемонстрировал следующее распределение: инфильтративный рост обнаружен в 35 случаях (71,4 %), отграниченный — в 14 (28,6 %).

Наличие кистозных полостей в метастазе выявлено в 3 (6,1 %) из 49 наблюдений, и потребовало выполнения аспирации с последующим удалением капсулы.

По объему хирургического вмешательства результаты распределились так: тотальное (радикальное) удаление метастаза достигнуто в 47 случаях (95,9 %), субтотальное удаление выполнено в 2 случаях (4,1 %). Во всех 2 случаях субтотального удаления применялся метод фрагментирования образования, что было обусловлено инфильтрацией метастазом стенки верхнего сагиттального синуса.

В момент выписки из стационара у пациентов, прошедших хирургическое лечение, зафиксированы следующие исходы лечения: ухудшение – у 2 (3,1%) пациентов, без изменений – у 47 (95,9%) пациентов. Ухудшение при выписки связано с расположением опухоли в функциональной значимой зоне и наблюдалось в виде появления слабости в конечности.

Неврологический статус повторно оценивался на 7 сутки после оперативного лечения. Нарастание неврологического дефицита отмечено в 2 (3,1%) случаях: в одном из них - нарастание слабости в конечности, в другом – гомонимная гемианопсия. Появления признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне в

виде застойных дисков зрительных нервов не выявлено.

На 7-е сутки самыми частыми симптомами были: головная боль – у 24 (48,9%) пациентов, боль в области послеоперационной раны – у 29 (59,2%) и головокружение – у 8 (16,3%).

Катамнестическое исследование проводилось каждые 3 месяца и выполнено у 49 пациентов, прошедших данный вид комбинированного лечения.

3.4 Перфузионные изменения в группе предоперационной радиохирургии

МРТ головного мозга с контрастным усилением за сутки до проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии и в течение 24 после нее было выполнено 6 пациентам для определения следующих возможных рентгенологических изменений после лучевой терапии:

- изменение перфузии в опухоли и перифокальной ткани (СВФ- линейная скорость кровотока);

- влияние лучевой терапии на опухоль и перифокальную ткань.

Таблица 2 – Характеристика пациентов в группе предоперационной радиохирургии

№	Диагноз	Объем опухоли, см ³	СВФ в опухоли до преСРХ, мл/100г	СВФ в опухоли после преСРХ, мл/100г	СВФ в перифокальной ткани до преСРХ, мл/100г	СВФ в перифокальной ткани после преСРХ, мл/100г
1	Рак молочной железы	12,458	96,20	85,30	6,20	7,50
2	Немелкоклеточный рак легкого	3,6	133,80	168,10	27,09	36,41
3	Немелкоклеточный рак легкого	8,436	130,20	135,60	13,77	14,88
4	Рак желудочно-кишечного тракта	24,378	16,56	19,93	8,40	11,01
5	Рак желудочно-кишечного тракта	42,749	185,80	183,90	15,94	15,96
6	Меланома кожи	7,9	18,83	19,15	10,14	11,23

При анализе МР-перфузии у пациентов №4 и №6 рентгенологические изменения в опухоли и перифокальной ткани не были обнаружены.

Клиническое наблюдение 2

Пациенту №4 с метастазом рака желудочно-кишечного тракта в правой теменной доле проведен курс стереотаксической радиохирургии: объем облучения – 24,378 см³; СОД = 18Гр. За сутки до проведения лучевого лечения выполнена МР-перфузия головного мозга с определением СВФ: в нормальном веществе ГМ - 18,46 мл/100г, в опухоли - 16,56 мл/100г, перифокальной зоне - 8,40 мл/100г (Рисунок 19А). На первые сутки после радиохирургии пациенту повторно выполнена МР-перфузия: в нормальном веществе ГМ – 15,32 мл/100г, в опухоли – 19,93 мл/100г, перифокальной зоне – 11,01 мл/100г (Рисунок 19Б).

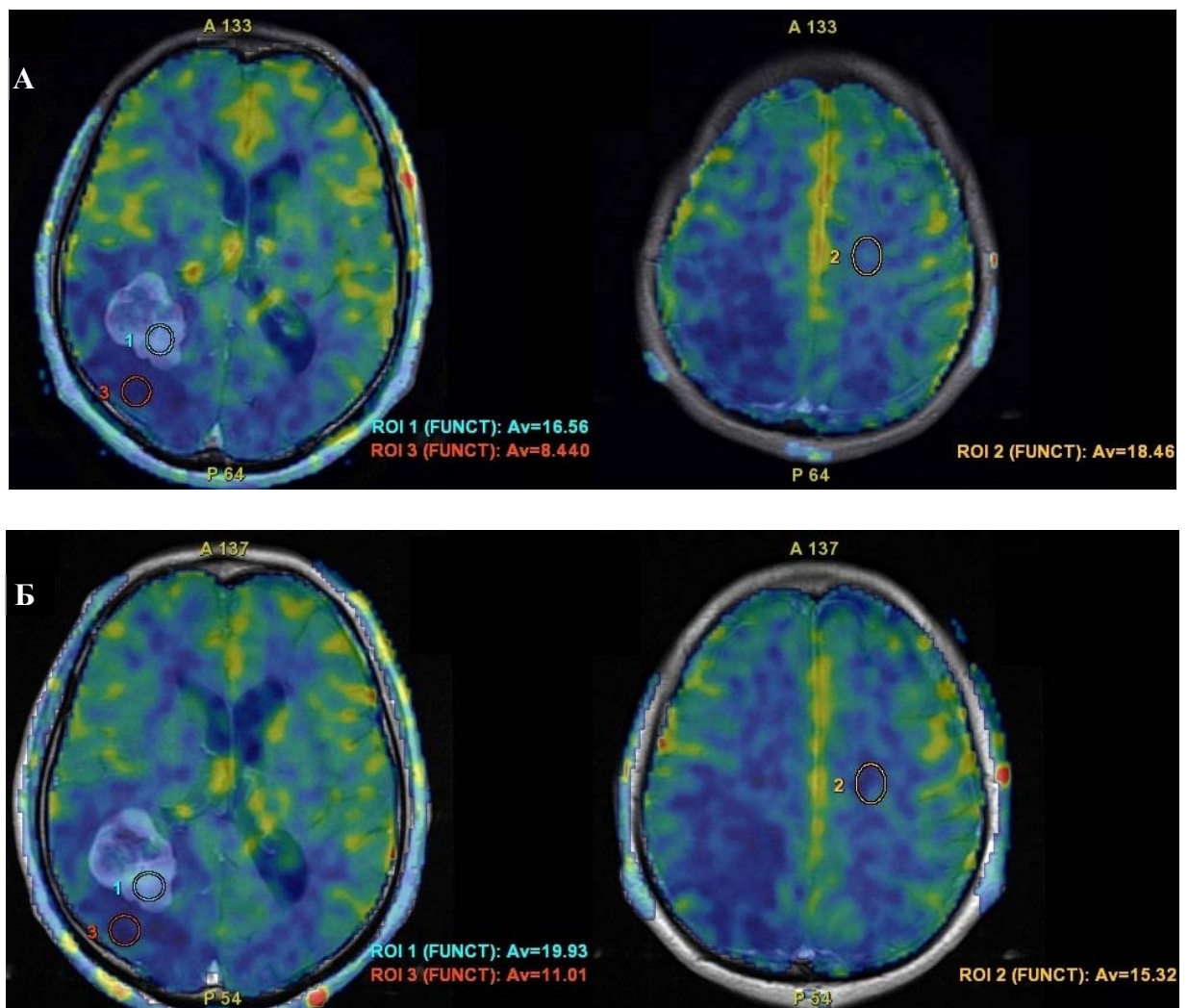


Рисунок 19 - МР-перфузия пациента № 4. А и Б – МР-перфузия до и после проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии: 1-СВФ метастаза, 2- СВФ нормального мозгового вещества, 3- СВФ перифокальной зоны

Анализ данных МР-перфузии пациента показал незначимое увеличение СВФ в метастазе и перифокальной зоне и отсутствие визуальных изменений.

В оставшихся четырех клинических случаях при анализе МР-перфузии наблюдались рентгенологические изменения – увеличение объема участка перфузии в метастазе без существенного изменения показателя СВФ.

Клиническое наблюдение 3

Пациентке №5 с метастазом рака желудочно-кишечного тракта в правой теменной доле проведен курс стереотаксической радиохирургии: объем облучения - 42,749 см³; СОД=РОД=16,4Гр. За сутки до лучевого лечения выполнена МР-перфузия головного мозга с определением СВФ: в нормальном веществе ГМ – 30,85 мл/100г, в опухоли – 185,8 мл/100г, перифокальной зоне – 15,94 мл/100г. На первые сутки после радиохирургии повторно выполнена МР-перфузия: в нормальном веществе ГМ – 26,75 мл/100г; в опухоли – 183,9 мл/100г; перифокальной зоне – 15,96 мл/100г (Рисунок 20).

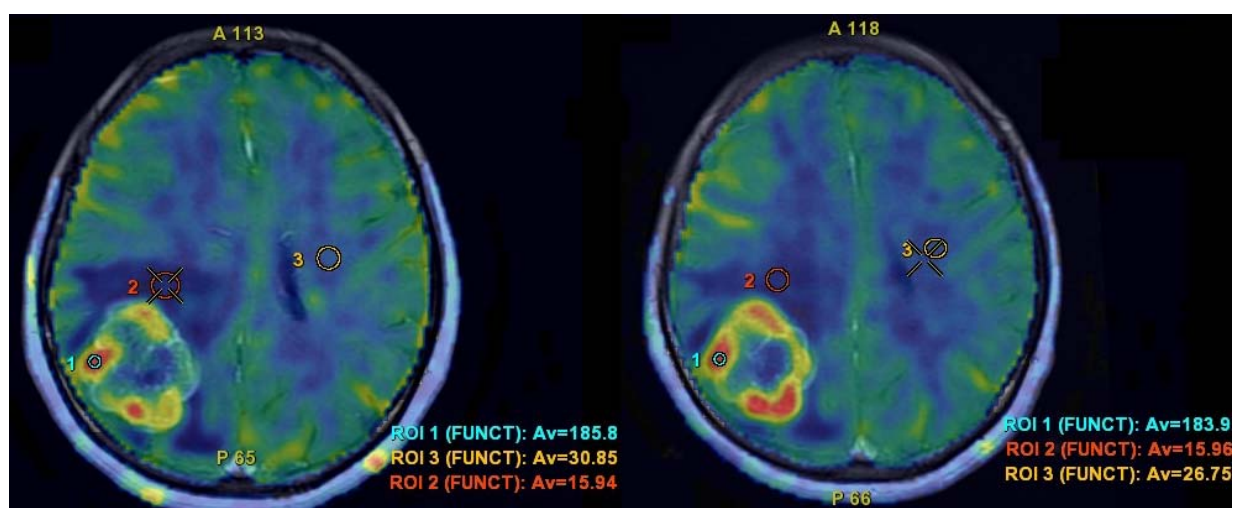


Рисунок 20 - МР-перфузия пациентки № 5. МР-перфузия до и после проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии: 1-СВФ метастаза, 2- СВФ перифокальной зоны, 3- СВФ нормального мозгового вещества

Анализ данных МР-перфузии показал минимальное уменьшение значений СВФ в нормальном мозговом веществе, перифокальной зоне и в самом метастазе. При этом рентгенологически выявлено увеличение объема участка перфузии в вентральном и дорсальном участках опухоли.

Клиническое наблюдение 4

Пациентке №2 с метастазом немелкоклеточного рака легкого в левую гемисферу мозжечка проведен курс стереотаксической радиохирургии: объем облучения - 3,6см³; СОД=РОД=19,4Гр. За сутки до лучевого лечения выполнена МР-перфузия головного мозга с определением СВФ: в нормальном веществе ГМ – 24,03 мл/100г, в опухоли – 133,8 мл/100г, перифокальной зоне – 27,09 мл/100г. На первые сутки после проведения радиохирургии пациенту выполнена повторно МР-перфузия: в нормальном веществе ГМ – 23,17 мл/100г, в опухоли – 168,1 мл/100г, перифокальной зоне – 36,41 мл/100г (Рисунок 21).

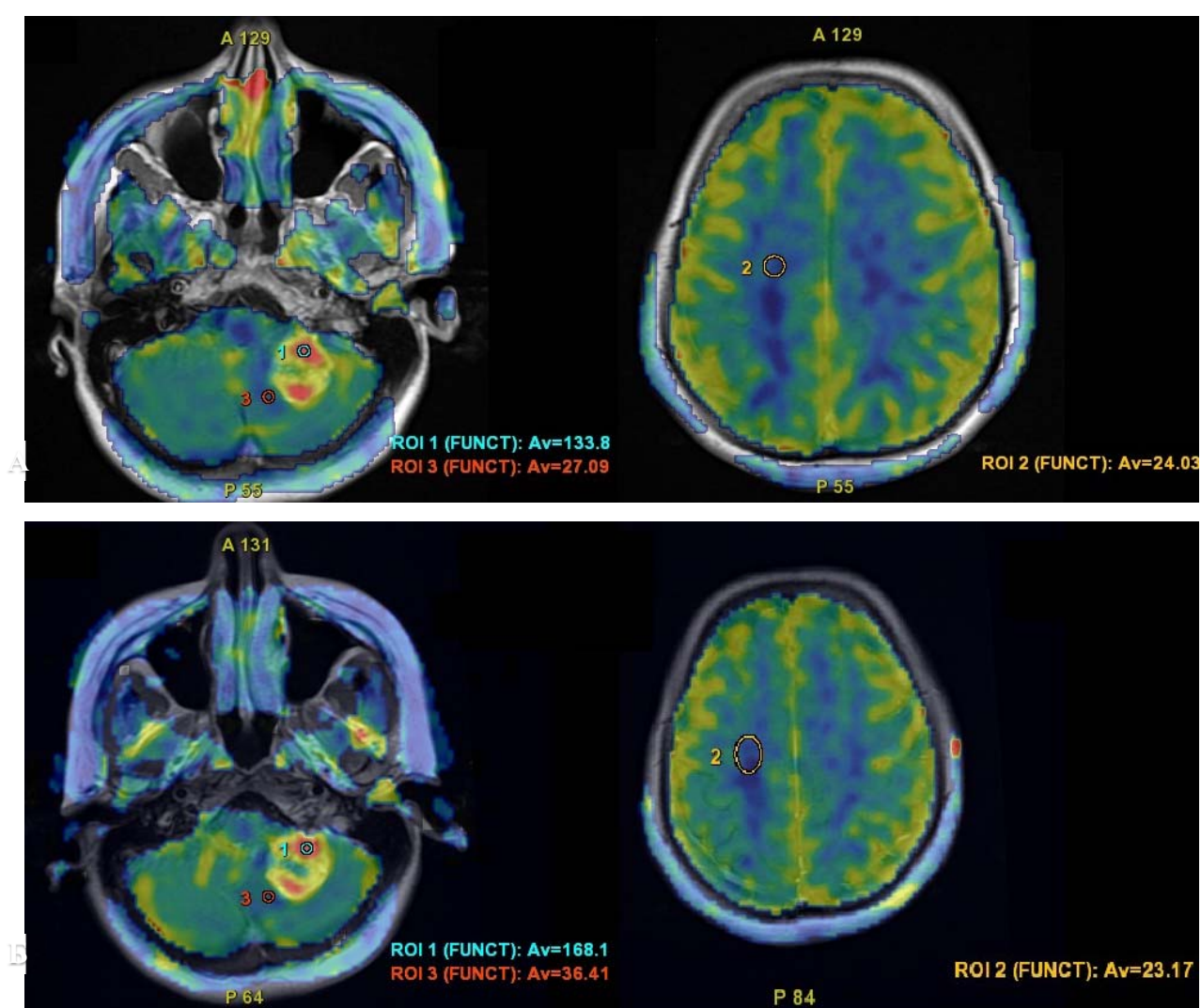


Рисунок 21 - МР-перфузия пациентки №2. А и Б – МР-перфузия до и после проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии: 1-СВФ метастаза, 2- СВФ нормального мозгового вещества, 3- СВФ перифокальной зоны

В данном клиническом случае наблюдается увеличение значений СВФ в метастазе на 34,3 мл/100г и в перифокальной зоне на 9,32 мл/100г, что подтверждается рентгенологическим увеличением объема участка перфузии. Также после радиохирургии отмечено увеличение объема метастаза с 3,6 см³ до 3,8 см³ и некоторое увеличение объемного воздействия на IV желудочек за счет перифокальной зоны образования в левой гемисфере мозжечка по сравнению с исследованием до проведения лучевого лечения (Рисунок 22).

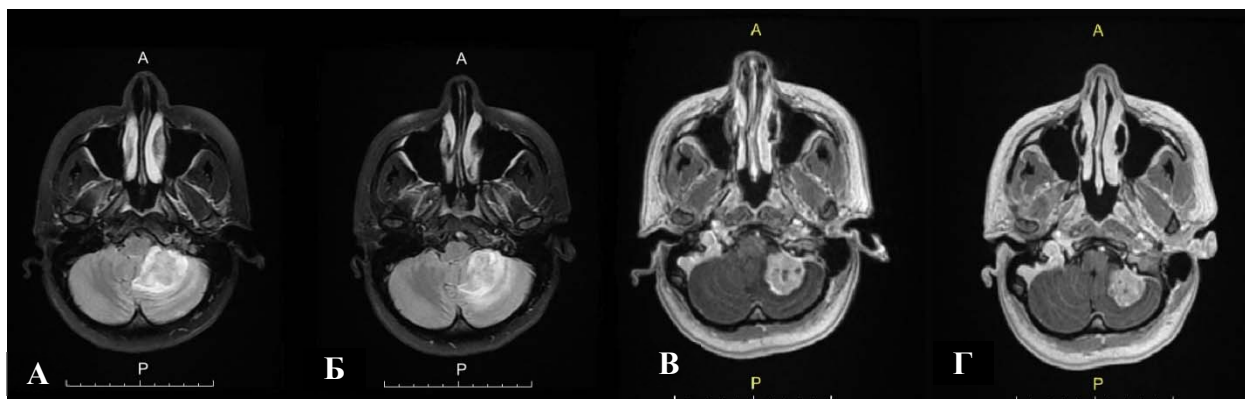


Рисунок 22 - МРТ головного мозга пациентки № 2 с метастазом НМКЛ в левую гемисферу мозжечка в режимах T2-Flair (А, Б) и Ax FSPGR Bravo +C (В, Г) в аксиальных проекциях; Б, В – МРТ исследование до радиохирургии; А, Г – МРТ исследование после радиохирургии

На первые сутки после радиохирургии пациентке выполнена операция-«Микрохирургическое удаление новообразования левой гемисферы мозжечка с интраоперационным УЗИ - сканированием». В положении «сидя» выполнена резекционная субокципитальная трепанация с латерализацией влево с резекцией задней полудужки первого шейного позвонка, преимущественно слева. Выполнена УЗИ-локация опухоли в ее проекции твердая мозговая оболочка вскрыта V-образным разрезом. На глубине 1 см. обнаружена плотная опухоль узлового строения с четкими границами, розовато-желтого цвета, с участками жидкой консистенции распада и тяжистыми участками, мало кровоточивая. Ткань мозжечка не отечная, перифокальная зона тяжистая - в ее пределах начато выделение опухоли с коагуляцией афферентных сосудов. После удаления опухоли визуализированы намет мозжечка. Гемостаз. Послойное ушивание раны. Этапы

микрохирургического удаления новообразования левой гемисферы мозжечка после выполненной резекционной субокципитальной трепанации представлены на рисунке 23.

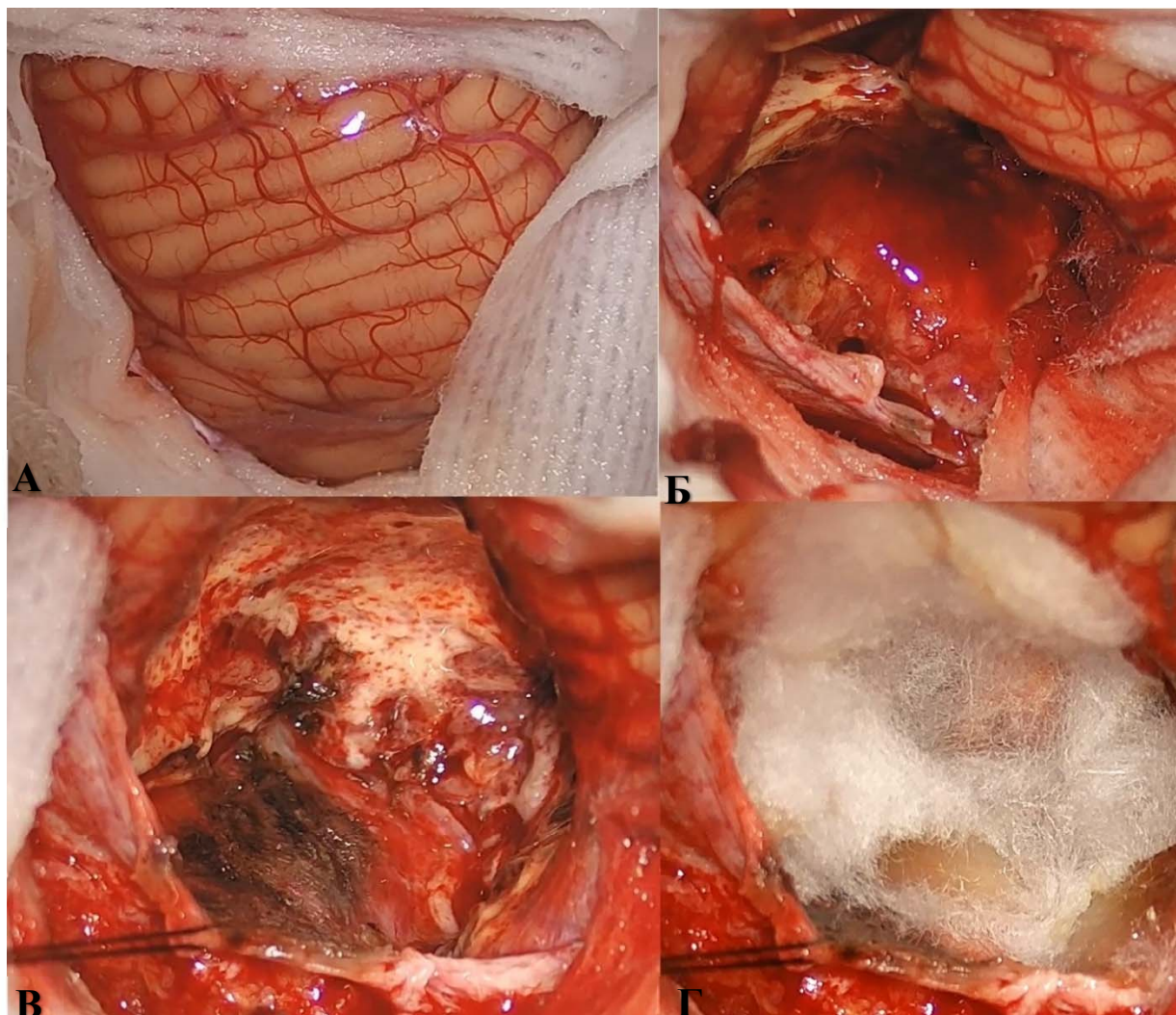


Рисунок 23 - Клинический случай пациентки №2 с представлением этапов микрохирургического удаления новообразования левой гемисферы мозжечка. После выполненной резекционной субокципитальной трепанации: А – интактная гемисфера мозжечка; Б – метастаз выделен попериферии; В – ложе удаленного метастаза; Г – гемостаз

Гистологическое заключение – метастаз аденокарциномы легкого.

На 4 сутки после комбинированного лечения пациентка была выписана из отделения.

На контрольном МРТ головного мозга с контрастным усилением через 1 год выявлены послеоперационные изменения в левом полушарии мозжечка без признаков опухолевого роста и перифокального отека (Рисунок 24).

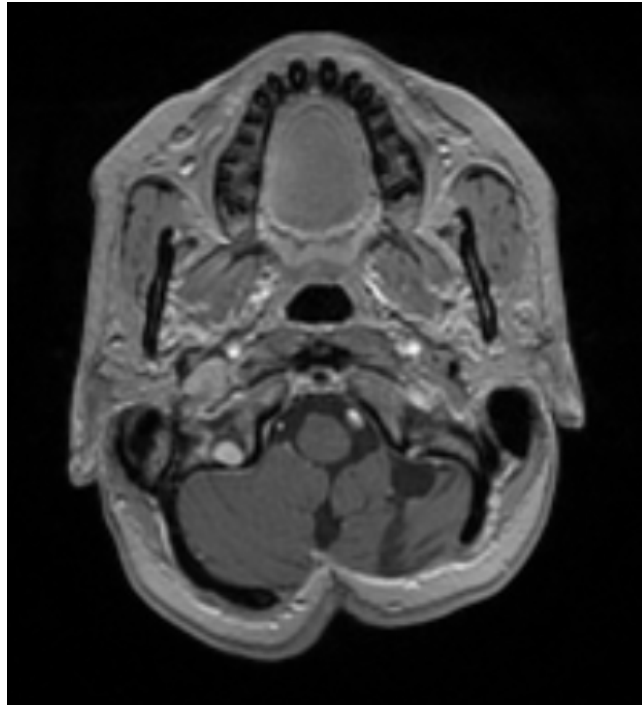


Рисунок 24 - Контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением в аксиальных срезах пациентки №2. через 1 год после проведенного предСРХ с последующим микрохирургическим удалением метастаза в левой гемисфере мозжечка: визуализируются последствия перенесенного микрохирургического вмешательства без признаков локального рецидива

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность комбинированного подхода в лечении одиночного метастаза левой гемисферы мозжечка, где последовательное применение предоперационного стереотаксического облучения и микрохирургического удаления позволило достичь оптимального локального контроля опухолевого роста.

Глава 4 Результаты комбинированного лечения

4.1 Сравнительный анализ результатов методов комбинированного лечения

Для оценки эффективности методики предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением одиночного метастаза в головной мозг проведено сравнение его с методикой оперативного лечения с последующим выполнением стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования. Оценка проводилась по следующим параметрам: общая выживаемость, локальный контроль опухолевого роста, а также хирургические и лучевые осложнения.

Первоначально группы были сравнены по полу и возрасту. Общее количество пациентов женского пола преобладало над мужским. Медиана возраста в обеих группах составляла 56 лет, статистически значимых различий по полу и возрасту не получено ($p > 0,05$).

При сравнении групп по первичному онкологическому заболеванию (Рисунок 25), статистических различий нами не получено ($p > 0,05$).

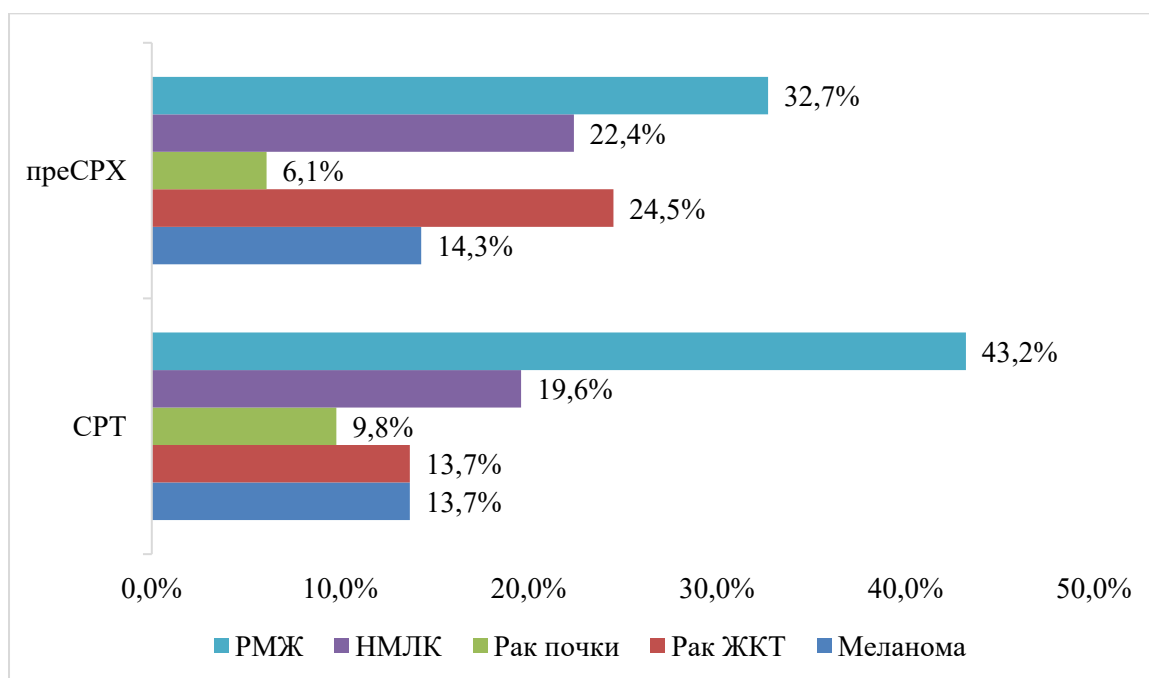


Рисунок 25 - Сравнение первичных опухолей (n=100)

При сравнении неврологического статуса пациентов с МГМ в группах послеоперационной стереотаксической лучевой терапии и предоперационной стереотаксической радиохирургии статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,9$) (Рисунок 26).

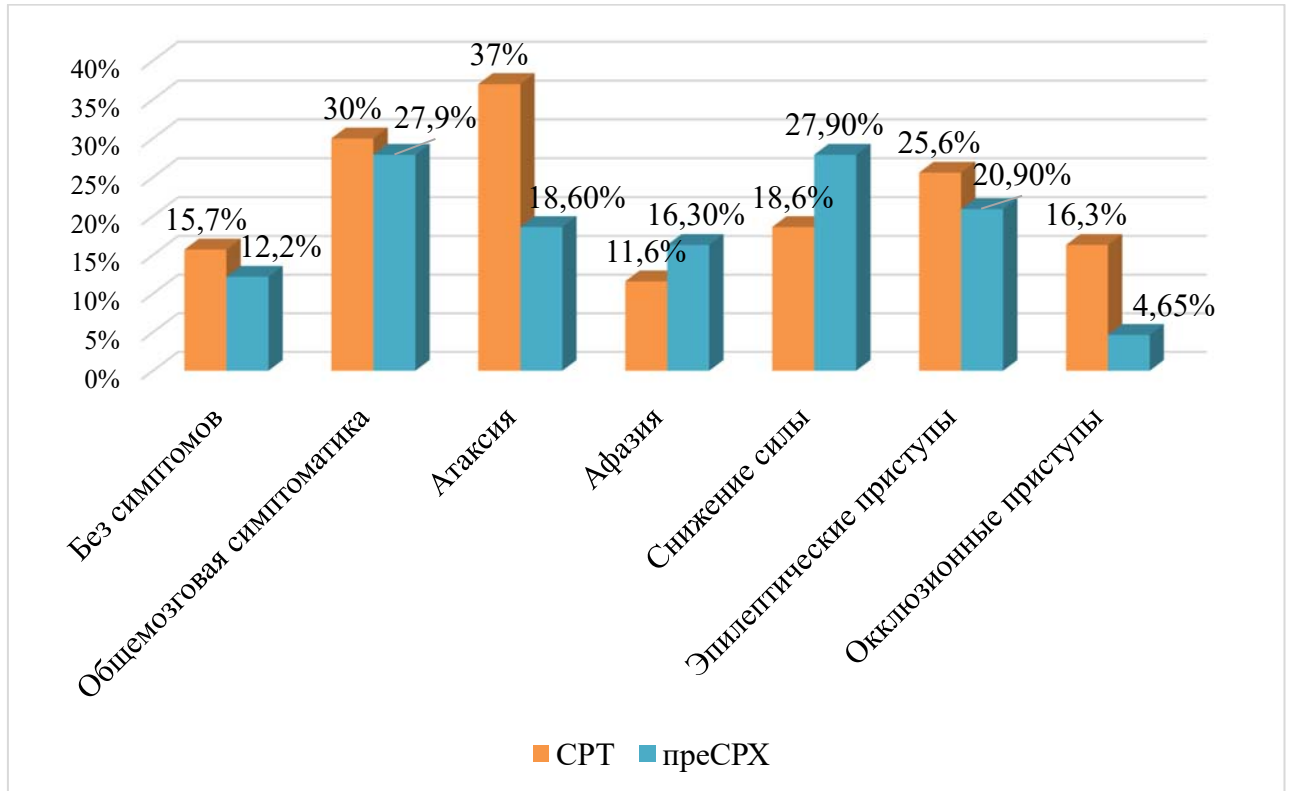


Рисунок 26 - Неврологический статус в обеих группах до начала лечения

При сравнении исходной неврологической симптоматики статистически значимых различий между группами не выявлено. Вместе с тем отмечались различия в структуре клинических проявлений: в группе послеоперационной СРТ чаще встречались атаксия, эпилептические приступы и признаки окклюзионной гидроцефалии, тогда как в группе предоперационной СРХ чаще отмечался двигательный дефицит. Эти различия отражали особенности клинического отбора пациентов и учитывались при выборе первого этапа комбинированного лечения.

Сравнение функционального статуса пациентов по шкале Карновского в зависимости от метода лечения также не выявило статистических значимых динамических изменений ($p > 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась при сравнении неврологического статуса как до, так и после проведения

комбинированного лечения ($p > 0,05$). Медианные значения среднего объема метастаза в группе послеоперационного стереотаксического облучения составили 10,6 (ИР 5,2 - 19,2) см^3 . В группе предоперационной стереотаксической радиохирургии медианное значение среднего объема метастаза было 9,6 (ИР 5,75 - 17,5) см^3 . Статистически значимых различий между группами не получено ($p = 0,7$). В группе стереотаксической радиотерапии мы сравнили медиану среднего объема метастаза (10,6 см^3) со средней медианой объема облучения (23,4 см^3) перед проведением облучения показало статистически значимые различия ($p < 0,001$). В группе предоперационного облучения таких различий не обнаружено.

В каждой из групп проведен анализ развития локального рецидива, лептоменингеальной диссеминации. Эти параметры также были исследованы в зависимости от первичного онкологического заболевания.

В нашем исследовании 38 (38%) пациентов были с раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого – 21 (21%), раком желудочно-кишечного тракта – 19 (19%), меланомой – 14 (14%) и 8 - с раком почки (8%).

Среди 38 пациентов с раком молочной железы распределение по группам было следующим: 22 (57,9%) - в группе послеоперационной СРТ и 16 (42,1%) - в группе преСРХ. Локальный рецидив наблюдался у 8 (36,4%) пациентов в послеоперационной группе и у 2 (12,5%) - в предоперационной. Лептоменингеальная диссеминация отмечалась у 8 (36,4%) пациентов в послеоперационной группе и у 1 (6,25%) - в предоперационной (Рисунок 27). Статистически значимые параметры получены в лептоменингеальной прогрессии ($p < 0,03$).

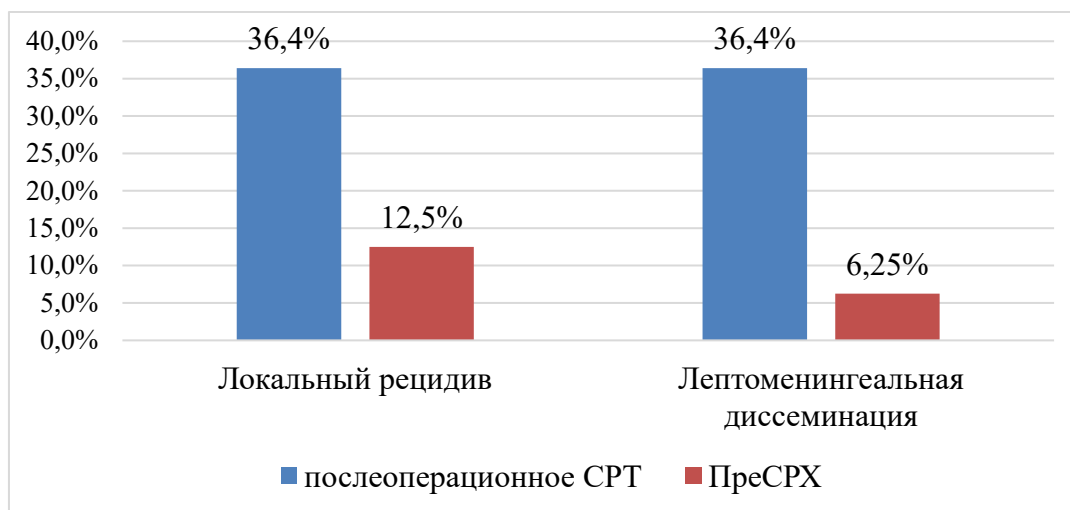


Рисунок 27 - Развитие параметров у пациентов с раком молочной железы

Среди 21 пациента с немелкоклеточным раком легкого: 10 (47,6%) - в группе послеоперационного СРТ и 11 (52,4%) - в группе преСРХ. Локальный рецидив был у 2 (20%) пациентов в послеоперационной группе и у 3 (27,3%) - в предоперационной. Лептоменингеальная диссеминация наблюдалась у 2 (20%) пациентов в обеих группах (Рисунок 28). Различия по данным параметрам не получены ($p > 0,05$).

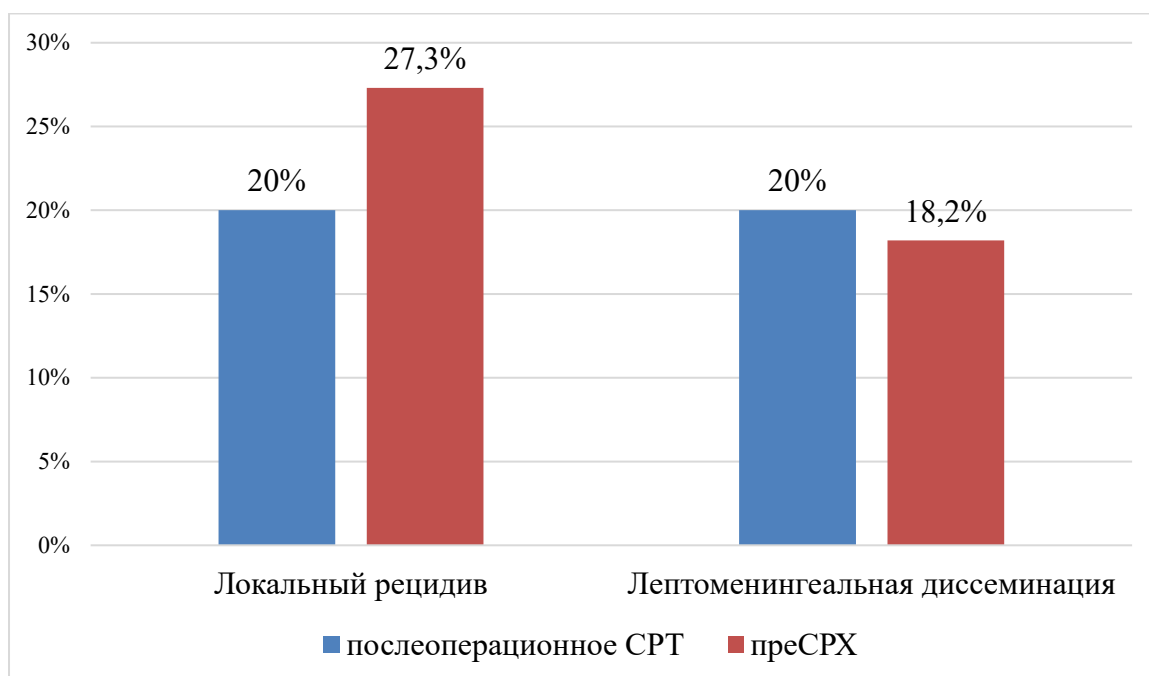


Рисунок 28 - Развитие параметров у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Среди пациентов с гастроинтестинальным раком (19 пациентов): 12 (63,2%) - в группе послеоперационного СРТ и 7 (36,8%) - в группе предоперационного стереотаксической радиохирургии. Локальный рецидив был у 4 (33,3%) пациентов в послеоперационной группе и у 4 (57,1%) в предоперационной. Лептоменингеальная диссеминация отмечалась у 3 (25%) пациентов в послеоперационной группе и у 2 (28,6%) в предоперационной (Рисунок 29). Статистически значимых различий не получено ($p>0,05$).

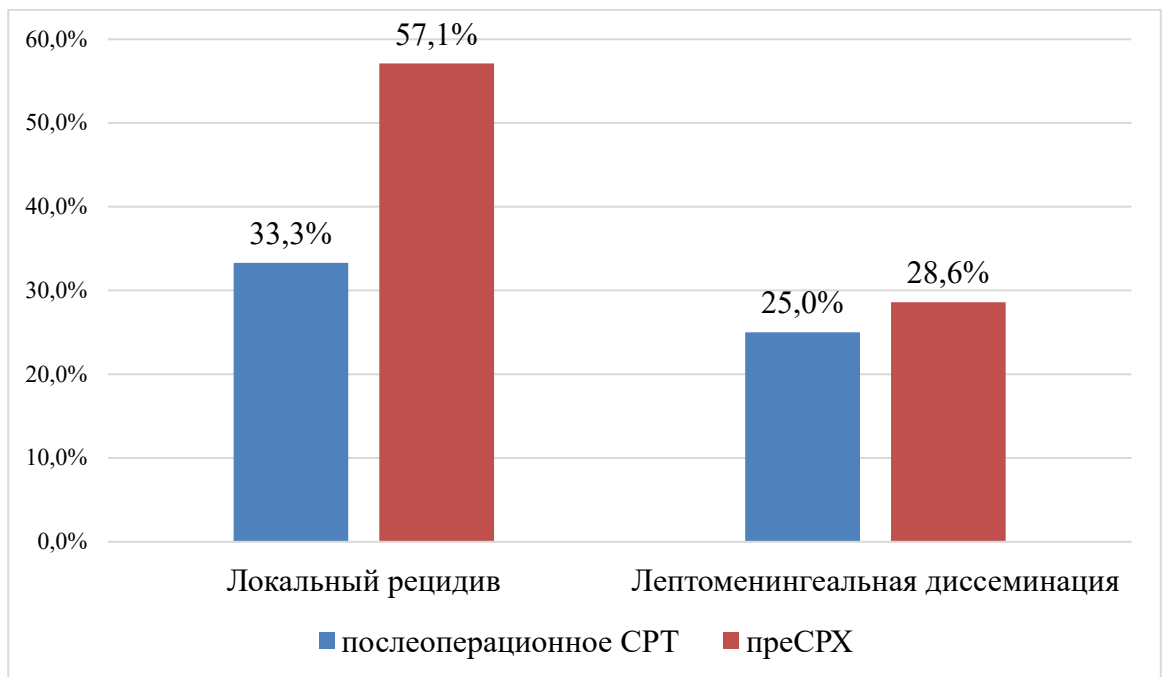


Рисунок 29 - Развитие параметров у пациентов с гастроинтестинальным раком

Среди пациентов с меланомой (14 человек) в каждой группе было по 7 (50%) пациентов. Локальный рецидив был у 1 (14,3%) пациента в послеоперационной группе и у 3 (42,9%) в предоперационной. Лептоменингеальная диссеминация наблюдалась у 2 (28,7%) пациентов в послеоперационной группе и у 1 (14,3%) в предоперационной (Рисунок 30). Статистически значимых различий не получено ($p>0,05$).

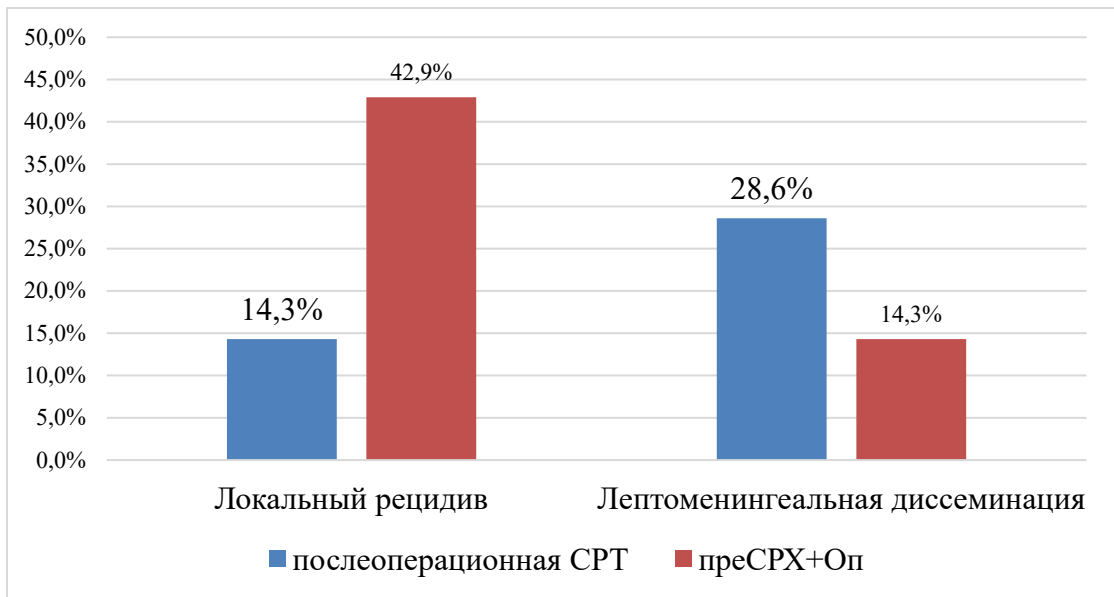


Рисунок 30 - Развитие параметров у пациентов с меланомой

Среди 8 пациентов с раком почки: 5 - в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии и 3 - в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии. Локальный рецидив был зафиксирован у 1 пациента в послеоперационной группе и у 1 (33,3%) в предоперационной. Лептоменингеальная диссеминация у пациентов с раком почки в исследовании не наблюдалась. Статистически значимых различий по параметру локального рецидива не получено ($p > 0,05$).

В проведенном исследовании сравнили результаты локального контроля опухолевого роста в двух группах: микрохирургического удаления с последующей стереотаксической радиотерапией и предоперационной радиохирургии с последующим микрохирургическим лечением. Средний период наблюдения пациентов составил 18,8 месяцев. Локальный контроль опухолевого роста оценивался на сроках 6, 12 и 24 месяца. В группе послеоперационного СРТ показатели составили – 86,3%, 78,4% и 68,6% соответственно. В группе преСРХ локальный контроль опухолевого роста на 6 месяцев составил 89,8%, на 12 месяцев – 77,6% и на 24 месяца - 73,5%. Статистически значимых различий в результатах локального контроля опухолевого роста не получено ($p = 0,38$). График сравнения локального контроля представлен на рисунке 31.

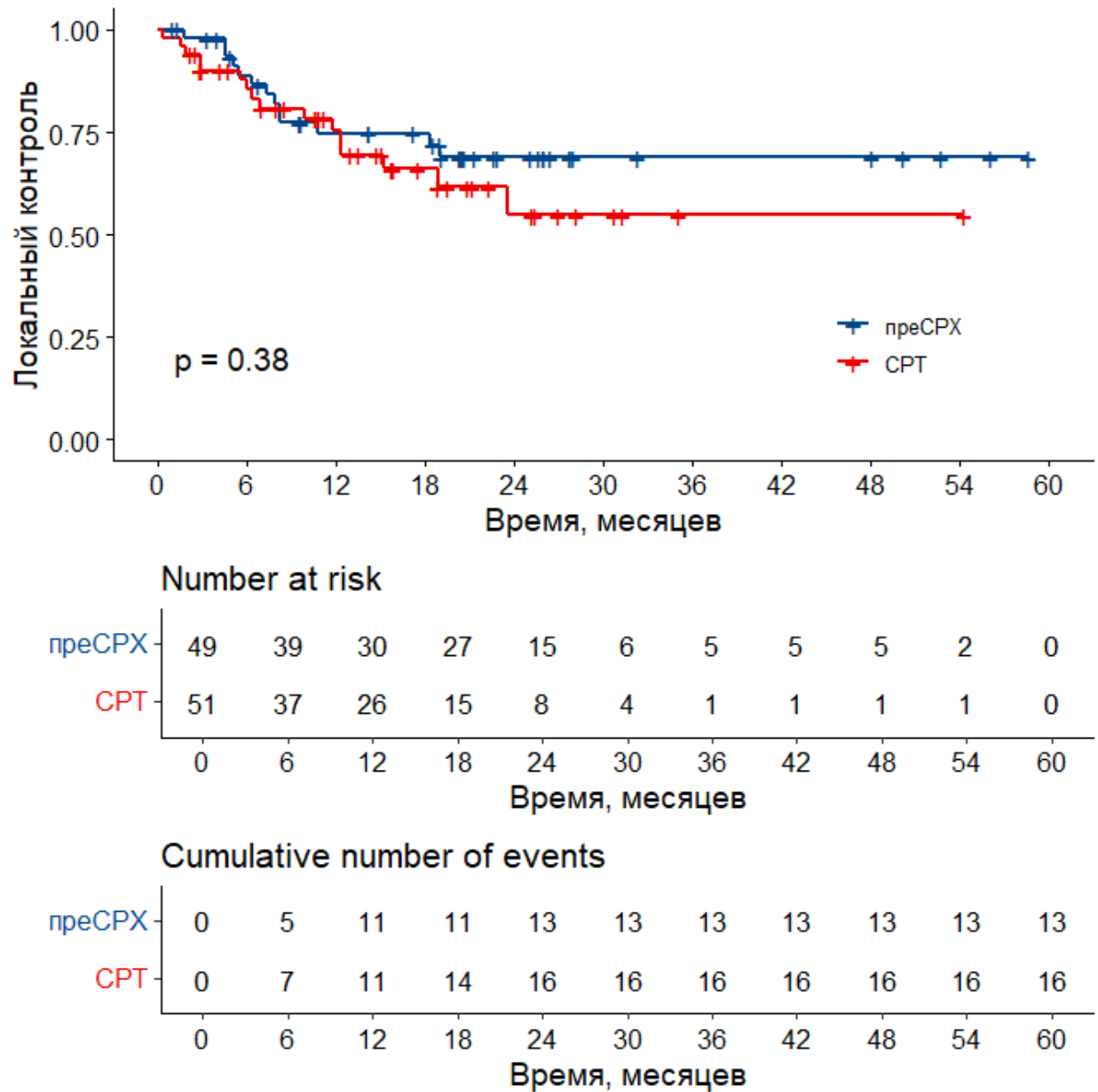


Рисунок 31 - Сравнительный анализ локального контроля в группах предоперационной стереотаксической радиохирургии и послеоперационной стереотаксической лучевой терапии

Лептоменингеальная прогрессия является одним из основных изучаемых факторов прогрессирования заболевания в головном мозге. Сравнительный анализ лептоменингеальной прогрессии показал, что в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии в 6 месяцев наблюдения развился у 19,6% пациентов, в 12 месяцев – 29,4% и в 24 месяца – также у 29,4% пациентов. В группе предоперационной радиохирургии данный показатель составил 2% на 6 месяц, 8,2% на 12 месяц и 8,2% на 24 месяц.

При сравнении этих данных получены статистически значимые различия ($p=0,0075$). График сравнения представлен на рисунке 32. Примечательно, что после 1 года наблюдения у пациентов в обеих группах не было развития лептоменингеальной прогрессии, что может быть обусловлено стабилизацией онкологического процесса и влиянием лучевой терапии в отдаленном периоде.

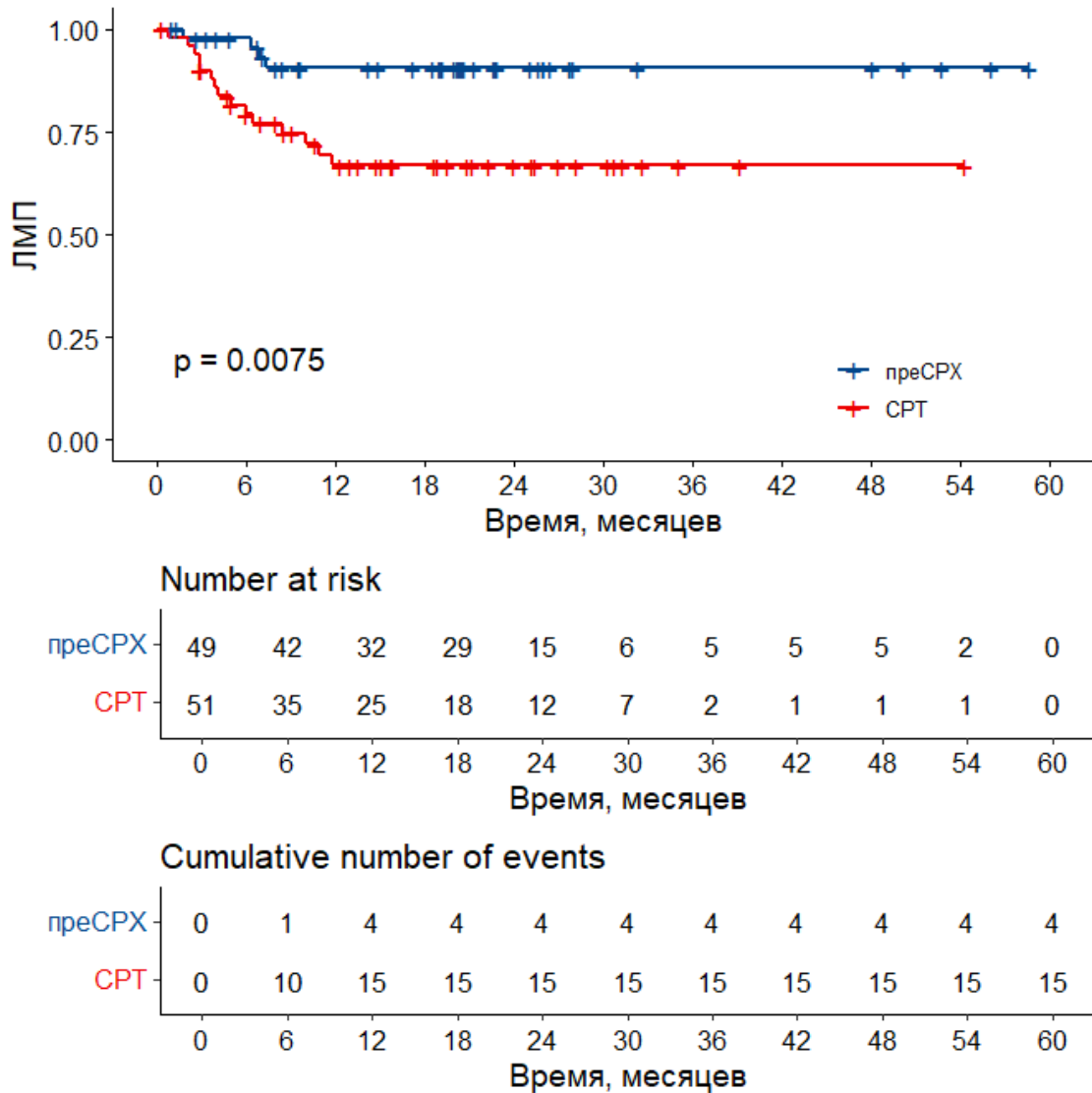


Рисунок 32 - Сравнительный анализ лептоменингеальной прогрессии в группах предоперационной стереотаксической радиохирургии и послеоперационной радиотерапии

Клиническое наблюдение № 5 иллюстрирует развитие локального рецидива и лептоменингеальной прогрессии после проведенного комбинированного лечения - оперативного лечения с последующим стереотаксическим радиотерапевтическим лечением.

Клиническое наблюдение 5

Пациентка К., 47 лет, обратилась с жалобами на головную боль, беспокоящую в течение нескольких недель. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением определяется внутримозговая опухоль в правой височной доле с выраженным перифокальным отеком, размером до 6 см. в диаметре. При офтальмологическом осмотре выявлены признаки внутричерепной гипертензии на глазном дне в виде выраженных застойных дисков зрительных нервов. Учитывая размер опухоли и признаки внутричерепной гипертензии на глазном дне, первым этапом было принято решение о проведении оперативного лечения.

Через 27 дней после оперативного лечения проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования на область ложа метастаза в правой височной доле с краевым захватом 2 мм. Объем мишени составил 39,029 см³. Облучение осуществлялось на линейном ускорителе "Кибер-нож". За время лечения подведено 3 фракции с РОД=7,5 Гр до СОД=22,5 Гр. Лучевую терапию пациентка перенесла удовлетворительно.

На первом контрольном МРТ головного мозга с контрастным усилением через 3 месяца выявлены локальный рецидив в ложе удаленной опухоли и лептоменингеальная диссеминация по твердой мозговой оболочке в правой височной области и правый кавернозный синус. Проведен повторный курс стереотаксической конформной лучевой терапии на рецидив метастаза и лептоменингеальную диссеминацию в правой височной области с ростом в подкожную клетчатку. Объем облучения 77,635 см³ подведено 7 фракции с РОД=5 Гр до СОД=35,91 Гр на ЛУЭ "Кибер-нож" (Рисунок 33).

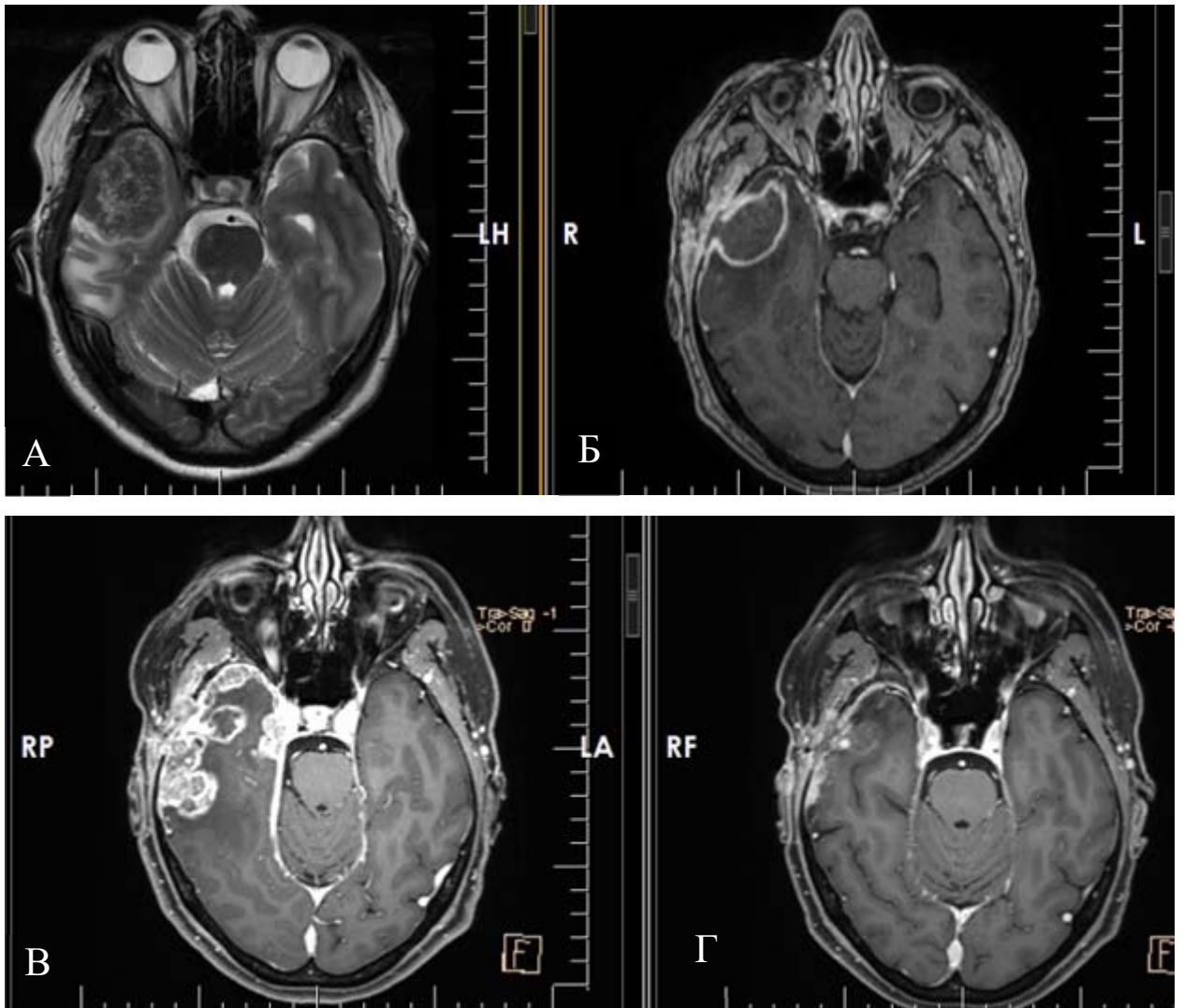


Рисунок 33 - МРТ головного мозга пациентки К.:

А – перед оперативным лечением; Б – перед послеоперационной СРТ;
 В – лептоменингеальная прогрессия через 3 месяца после комбинированного
 лечения; Г – 1,5 месяца после повторной лучевой терапией

Клиническое наблюдение №6 демонстрирует стабилизацию онкологического процесса после комбинированного лечения.

Клиническое наблюдение 6

Пациентка К., 37 лет, обратилась с жалобами на головную боль и сужение поля зрения слева. На МРТ головного мозга с контрастным усилением обнаружено новообразование в правой теменной доли размером 3,7×4,4×4,0 см и высоким перфузионным показателем: CBF 185,8 мл/100г перифокальным отеком и смещением срединных структур менее 5мм (Рисунок 34). При осмотре врачом-

офтальмологом выявлены начальные признаки внутричерепной гипертензии на глазном дне и левосторонняя гомонимная гемианопсия. В анамнезе у пациентки - колоректальный рак.

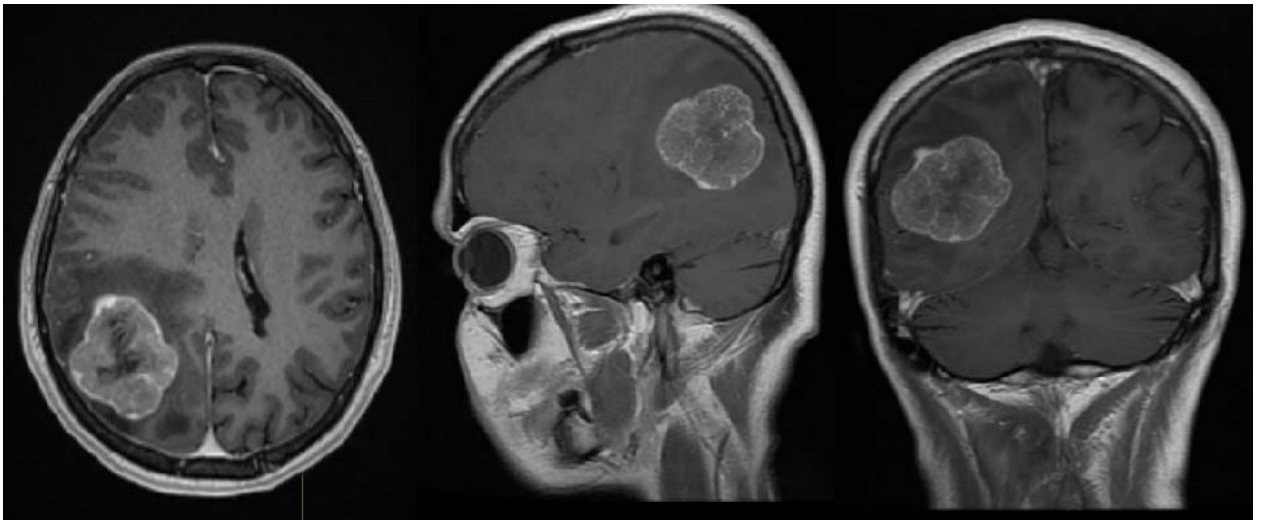


Рисунок 34 - Аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациентки К.: визуализируется новообразование в правой теменной доли с перифокальным отеком и со смещением срединных структур влево менее 5мм

Учитывая стабильное экстракраниальное состояние, высокий функциональный статус по шкале Карновского (90%), минимальный неврологический дефицит, незначительным смещения срединных структур и начальных признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне, а также размер опухоли менее 5 см. в диаметре, принято решение о проведении предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением.

Проведен сеанс предоперационной стереотаксической радиохирургии на область новообразования теменной доли правого полушария головного мозга, объем облучения составил 42,749 см³; СОД=РОД=16,4Гр.

Лучевую терапию пациента перенесла удовлетворительно, нарастание неврологического дефицита не наблюдалось. На следующие сутки пациентке выполнено оперативное лечение – микрохирургическое удаление новообразования правой теменной доли с нейрофизиологическим контролем.

С помощью УЗИ обнаружена опухоль. После вскрытия твердой мозговой оболочки субкортикально выявлена ткань опухоли. Опухоль имела повышенную плотность и умеренное кровоснабжение. Граница с окружающей мозговой паренхимой была различима. Произведено удаление опухоли методом фрагментирования до визуально неизменной мозговой ткани. Гемостаз. Твердая мозговая оболочка ушита наглухо, костный лоскут уложен на место, послойное ушивание раны (Рисунок 35).

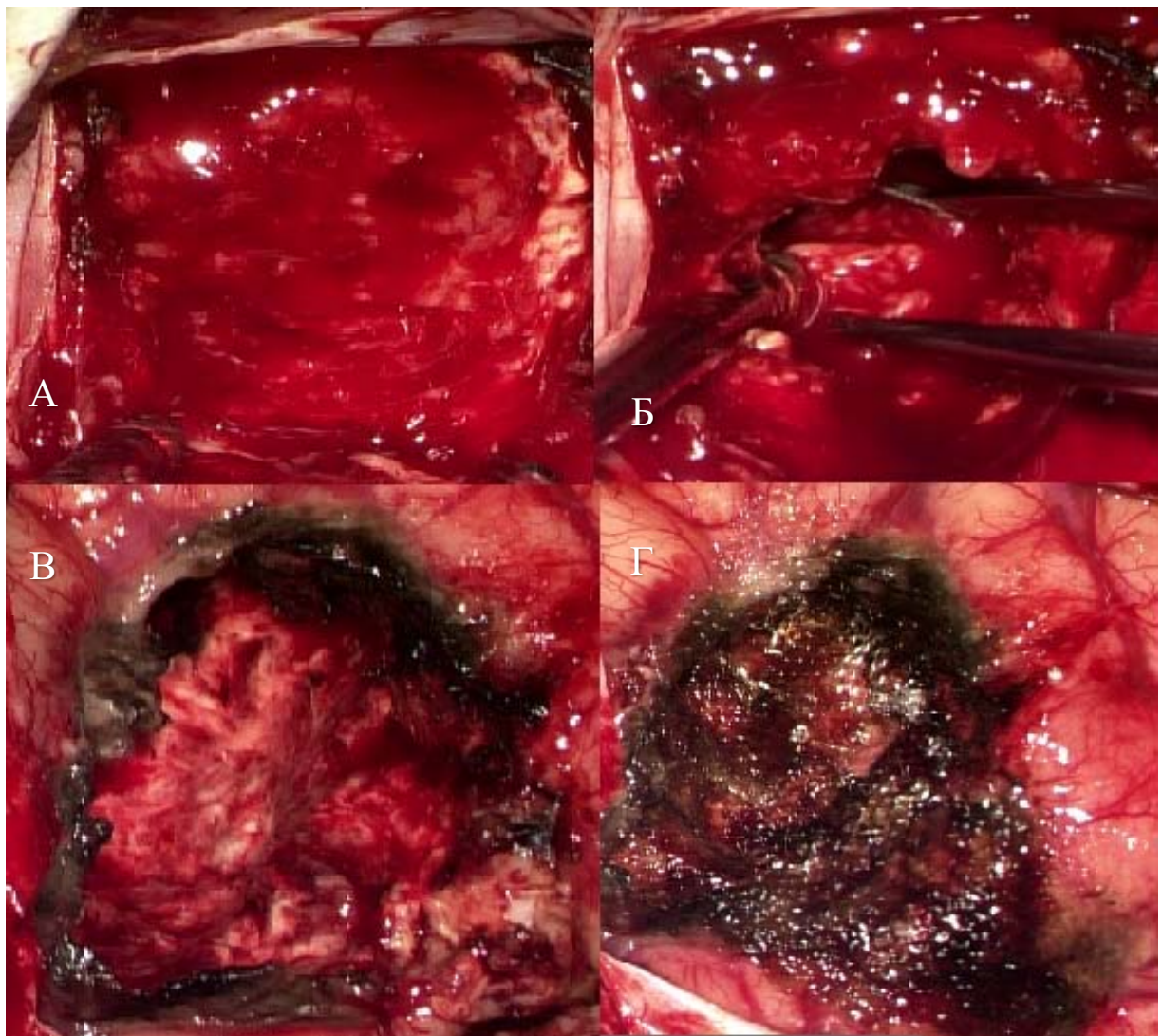


Рисунок 35. Пациентка К., Микрохирургическое удаление метастаза из правой теменной доли: А – в центре кортикотомии умеренно кровоснабжаемый метастаз; Б – удаление метастаза фрагментарно; В - ложе удаленного метастаза; Г – гемостаз

Гистологическое заключение: метастаз аденокарциномы кишечника.

При осмотре офтальмологом на 7 сутки после операции зафиксирован регресс начальных признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне, сохраняется левосторонняя гемианопсия.

По данным катамнестического осмотра через 12 месяцев выполнено МРТ головного мозга с контрастированием (Рисунок 36).

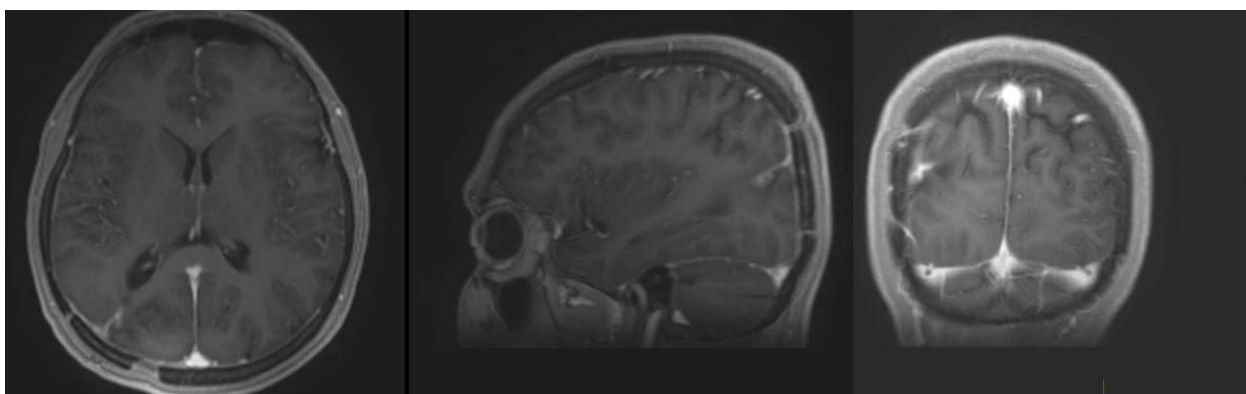


Рисунок 36 - Аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациентки К., через 12 месяцев после преСРХ и микрохирургического лечения: визуализируется послеоперационный хирургический доступ в правой теменной доли, данных за локальный рецидив, отдаленное метастазирование и лептоменингеальное прогрессирование нет

Данный клинический случай демонстрирует эффективность комбинированного подхода (предоперационная стереотаксическая радиохирургия и микрохирургическое лечение) в лечении одиночного метастатического поражения головного мозга. Отсутствие признаков рецидива и прогрессирования заболевания через 12 месяцев наблюдения подтверждает правильность выбранной тактики лечения и свидетельствует об успешном исходе терапии.

В нашем исследовании проведен анализ результатов общей выживаемости в группах. На момент проведения анализа 50 из 100 (50%) пациентов скончались. Медиана общей выживаемости пациентов 17,1 (ИР 9,4 – 27,7) месяцев.

В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии на 6 месяце исследования были живы 88,2% пациентов, на 12 месяце – 74,5%, на 24 месяце – 56,9%.

В группе предоперационной стереотаксической радиохирургии, на 6 месяце были живы 85,7%, на 12 месяце – 73,5%, на 24 месяце – 57,1%. Статистически значимых различий между группами не получено ($p=0,28$) (Рисунок 37). В связи с полученными данными можно предположить, что выбор комбинированного лечения может не влиять на общую выживаемость.

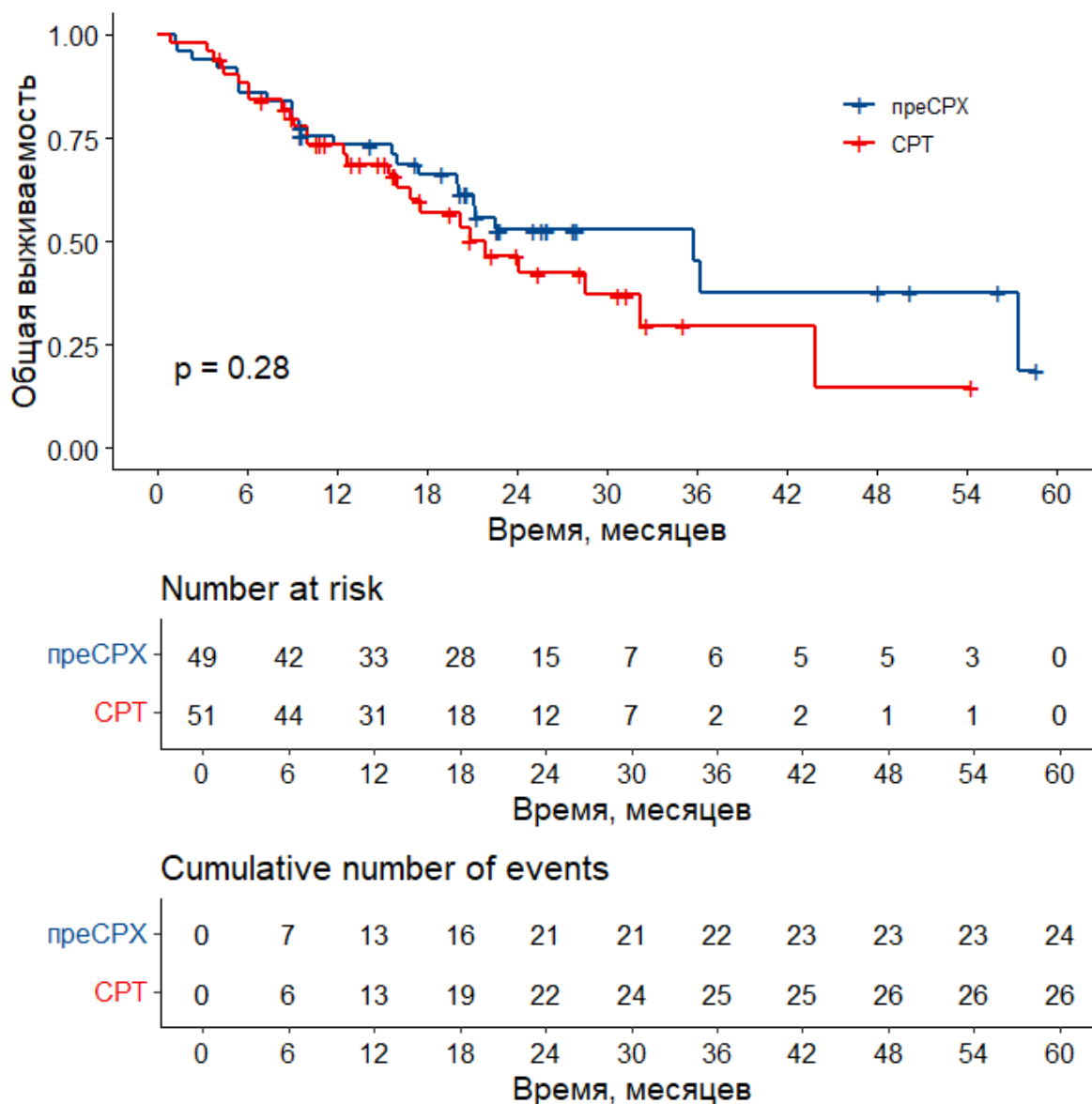


Рисунок 37 - Сравнительный анализ общей выживаемости в группах предоперационной стереотаксической радиохирургии и послеоперационной стереотаксической лучевой терапии

В обеих группах более половины пациентов (56,9% в группе послеоперационного СРТ и 57,1% в группе преСРХ соответственно) прожили более 2 лет.

У 30 пациентов (30%) за весь период наблюдения отсутствовали локальный рецидив, отдаленное метастазирование и лептоменингеальная прогрессия. При этом в группе послеоперационного СРТ – у 10 пациентов (19,6%), в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии - у 20 (40,8%). В течение двух лет данный показатель составил: в группе послеоперационной СРТ - 4 (40%) пациента, в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии – 11 (55%).

4.2 Осложнения комбинированных методов лечения

В ходе исследования были проанализированы послеоперационные осложнения у 100 пациентов. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, потребовавшие дополнительного лечения, ни у одного из пациентов зафиксированы не были. Кроме того, отсутствовали системные осложнения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной систем, которые могли бы свидетельствовать о тяжелом послеоперационном течении.

В группе послеоперационного стереотаксической радиотерапии (n = 51) хирургические осложнения развились у 4 (7,8%) из 51 пациента. Среди них зарегистрировано 2 случая (3,9 %) сообщающейся гидроцефалии и 2 случая (3,9 %) остеомиелита костного лоскута. В частности, сообщающаяся гидроцефалия возникла у пациента с метастазом рака легкого в левой гемисфере мозжечка через 5,6 месяца, а также у пациентки с метастазом рака молочной железы в правой теменной доле — через 2,3 месяца. Клинический пример развития гидроцефалии у пациентки с перенесенным оперативным лечением и послеоперационной стереотаксической радиотерапией представлен на рисунке 38.

Остеомиелит костного лоскута был диагностирован у пациентки с метастазом рака молочной железы в правой лобной доле через 14,1 месяца и у пациентки с метастазом рака молочной железы в левой затылочной доле через 5 месяцев.

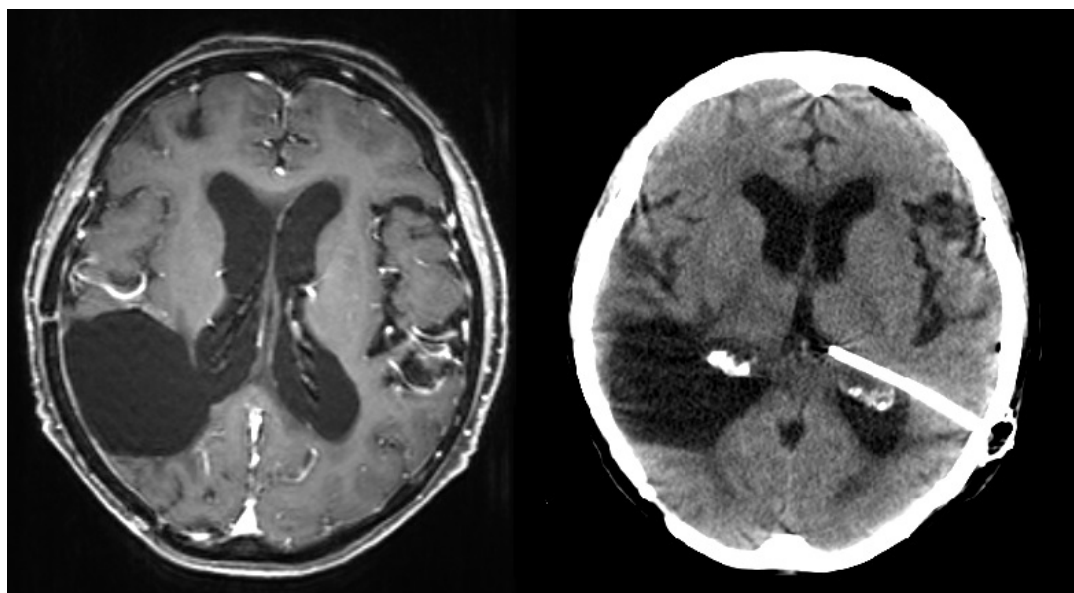


Рисунок 38 - Клинический случай развития гидроцефалии у пациентки с перенесенным оперативным лечением и послеоперационной стереотаксической радиотерапией (в режиме гипофракционирования) по поводу метастаза правой теменной доли через 2,3 месяца: А — предоперационное МРТ головного мозга; Б — послеоперационное КТ головного мозга

В группе предоперационной радиохирургии поздние хирургические осложнения в виде остеомиелита костного лоскута отмечены у 2 (4,1%) из 49 пациентов. У пациента с метастазом немелкоклеточного рака в правой лобной доле осложнение развилось через 6,9 месяца, а у пациентки с метастазом рака желудочно-кишечного тракта в левой лобной доле — через 3,8 месяца.

Осложнения зарегистрированы в группе послеоперационной СРТ у 4 (7,8 %) из 51 пациента, в группе преСРХ — 2 (4,1%) из 49 пациентов. Статистически значимых различий в частоте поздних хирургических осложнений между группами послеоперационного стереотаксического облучения и предоперационной радиохирургии не выявлено ($p = 0,43$).

Все поздние хирургические осложнения потребовали повторной госпитализации для проведения вентрикулоперитонеального шунтирования и ревизионных операций.

Согласно классификации Landriel-Ibáñez, все поздние хирургические осложнения были отнесены к степени IIb, поскольку потребовали повторного хирургического вмешательства под общей анестезией. В группе

послеоперационной СРТ осложнения IIIb степени зарегистрированы у 4 пациентов (7,8%), в группе предоперационной СРХ — у 2 пациентов (4,1%). Осложнений IIIa, IIIb и IV степени, связанных с хирургическим этапом лечения, зарегистрировано не было.

В ходе исследования проанализированы поздние лучевые осложнения в обеих группах. В группе послеоперационной СРТ осложнения развились у 7 (13,7%) из 51 пациентов. Среди них преобладали пациенты с раком молочной железы — 4 случая; по одному случаю зарегистрировано у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, раком почки и раком желудочно-кишечного тракта. Во всех 7 наблюдениях был диагностирован симптоматический радионекроз. Медиана времени до развития этого осложнения составила 11,7 месяца при интерквартильном размахе от 10,7 до 13,1 месяца.

В группе преСРХ поздние лучевые осложнения выявлены у 5 (10,2 %) из 49 пациентов. Из них 3 случая относились к пациентам с немелкоклеточным раком легкого и 2 случая — к пациентам с раком молочной железы. У всех 5 пациентов также развился симптоматический радионекроз, который сопровождался нарастанием неврологического дефицита. В этой группе медиана времени до развития радионекроза оказалась несколько ниже — 9,0 месяца, а интерквартильный размах варьировал от 8,1 до 15,3 месяца.

Для иллюстрации одного из клинических случаев на рисунке 39 представлен пациент с метастазом немелкоклеточного рака легкого в медиальных отделах правой лобной доли. Радионекроз у него был выявлен по данным МРТ после проведения преСРХ с последующим микрохирургическим удалением.

Статистически значимых различий в частоте поздних лучевых осложнений между группой послеоперационного СРТ и преСРХ не выявлено ($p > 0,56$).

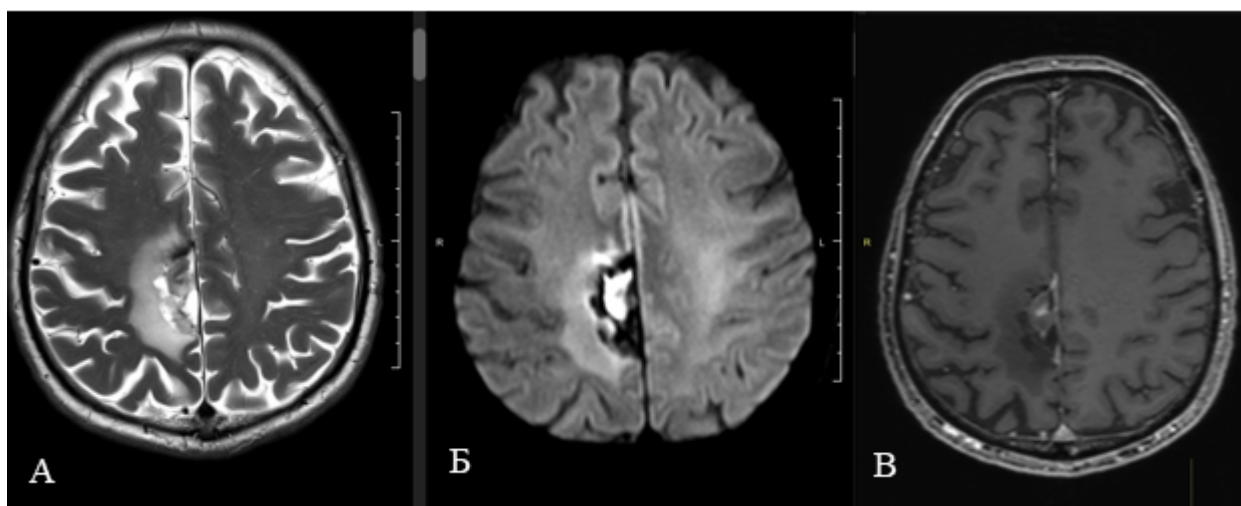


Рисунок 39 - Аксиальные срезы МРТ головного мозга пациента с метастазом НМРЛ в медиальные отделы правой лобной доли после проведенного предоперационного стереотаксического радиохирургического облучения и последующего микрохирургического удаления с развившемся радионекрозом через 3 месяца. А – гиперинтенсивный сигнал в Т2-ВИ; Б – высокий сигнал в DWI-1000; В – гетерогенное накопление контраста в Т1+С

Всем пациентам с развившимся лучевым некрозом была назначена консервативная терапия. Подтверждался лучевой некроз с помощью дополнительных методов исследования таких как МРТ головного мозга, СКТ-перфузия и ПЭТ-КТ с метионином/фторэтилтирозином.

С учётом объёма проведённого лечения поздние лучевые осложнения в виде симптоматического радионекроза соответствовали степени Ib по классификации Landriel-Ibáñez, поскольку потребовали консервативной терапии. В группе послеоперационной СРТ осложнения Ib степени зарегистрированы у 7 пациентов (13,7%), в группе предоперационной СРХ — у 5 пациентов (10,2%). Лучевых осложнений, потребовавших инвазивного вмешательства, лечения в условиях ОРИТ или приведших к летальному исходу, не зарегистрировано.

Ниже представлены клинические случаи с результатами постлучевых осложнений в зависимости от метода комбинированного лечения.

Клиническое наблюдение №7 демонстрирует развитие локального рецидива и лучевого некроза после оперативного лечения и последующего стереотаксического лучевого лечения в режиме гипофракционирования.

Клиническое наблюдение 7

Пациент А., 47 лет, обратился с жалобами на головную боль, головокружение, эпилептические приступы с утратой сознания до 3 раз в неделю. По данным МРТ головного мозга с контрастированием выявлено новообразование в правой лобной доли размерами 2,2×2,3×2,0 см (Рисунок 40). В анамнезе у пациента рак желудочно-кишечного тракта. Пациент осмотрен офтальмологом – признаки застоя на глазном дне, больше справа. Функциональный статус по шкале Карновского 80%.

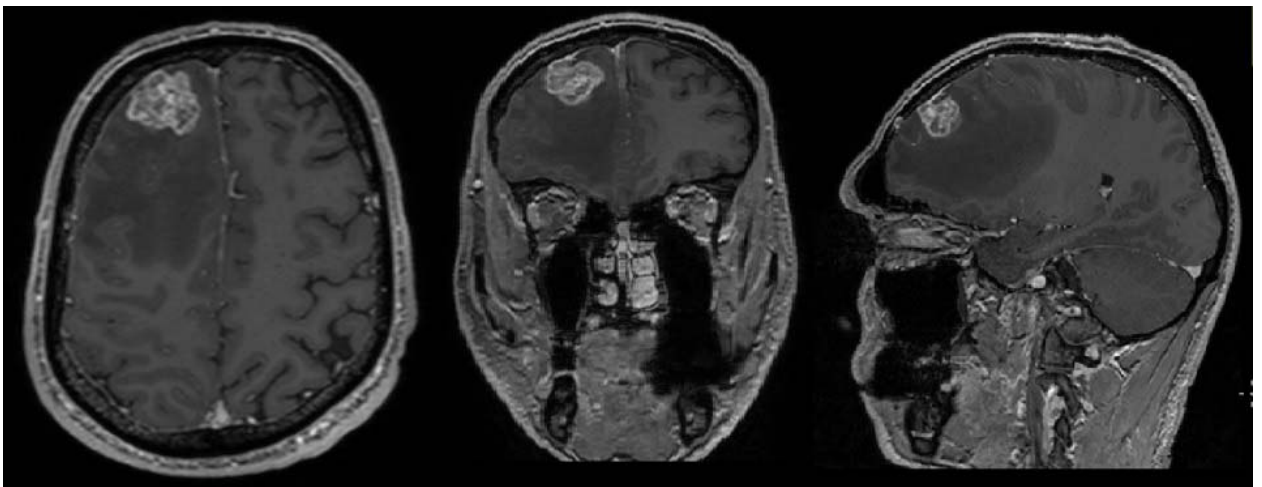


Рисунок 40 - Аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациента А.. Визуализируется новообразование в правой лобной доли с выраженным перифокальным отеком и со смещением срединных структур влево на 7мм

Учитывая наличие эпилептических приступов на фоне приема противосудорожной терапии, выраженного перифокального отека и наличие застоя на глазном дне, при учете высокого функционального статуса пациента было принято решение о проведении оперативного лечения с последующим стереотаксическим облучением ложа удаленной опухоли в режиме гипофракционирования.

Пациенту проведена операция – «Микрохирургическое удаление новообразования правой лобной доли с нейрофизиологическим контролем». С помощью УЗИ обнаружено новообразование в передних отделах трепанационного

окна. После вскрытия твердой мозговой оболочки обнаружена опухоль, выходящая на поверхность коры мозга. Коагулирована и рассечена арахноидальная оболочка над ним и поэтапно метастатический узел выделен тупым и острым путем из окружающей его мозговой ткани и удален единым блоком. По консистенции средней плотности, имел незначительное количество питающих сосудов, без кровоизлияний. Гемостаз. Твердая мозговая оболочка ушита наглухо, костный лоскут уложен на место, послойное ушивание раны.

Гистологическое заключение – метастаз аденокарциномы кишечника.

Через 27 дней после оперативного лечения проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования на область ложа метастаза в правой лобной доли с краевым захватом 2мм. Объем мишени составил 23,1 см³. Облучение осуществлялось на линейном ускорителе «TrueBeam». За время лечения подведено 5 фракций с РОД=6,0 Гр до СОД=30 Гр. Лучевую терапию пациент перенес удовлетворительно.

Через 6 месяцев у пациента возобновились эпилептические приступы, в связи с чем выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением. С целью подтверждения / исключения радионекроза выполнена СКТ-перфузия головного мозга (Рисунок 41).

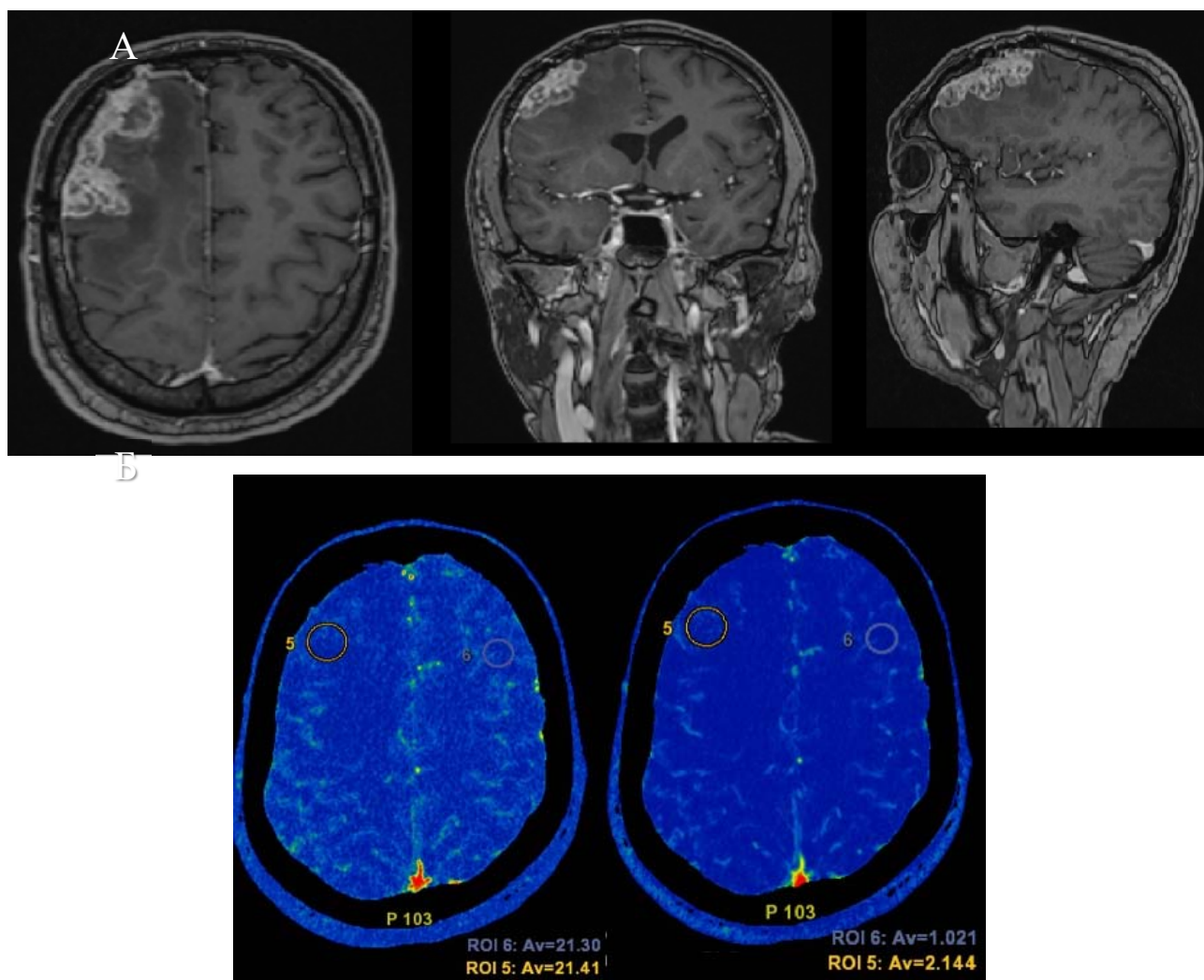


Рисунок 41 - Клинический случай пациента А., через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения и послеоперационного стереотаксического лучевого лечения в режиме гипофракционирования: А – Аксиальные, фронтальные и сагиттальные срезы МРТ в режиме Т1 с внутривенным контрастированием. Визуализируется локальный рецидив и лептоменингеальная прогрессия метастаза в области проведенного комбинированного лечения в передних отделах лобной доли с выраженным перифокальным отеком, а также с участками развития радионекроза; Б – Аксиальные срезы СКТ-перфузии головного мозга. Визуализируется участок в передних отделах правой лобной доли, с низкими перфузионными показателями, что может соответствовать радионекрозу (CBF = 21,41-34,62мл/100г/мин (21,3), CBV = 2,14-2,93мл/100г)

После верификации радионекроза пациенту был проведен онкологический консилиум, по результатам которого было принято решение о назначении таргетной терапии препаратом «Бевацизумаб» в дозировке 5 мг/кг массы тела с интервалом введения 1 раз в 2 недели.

Через 3 месяца после назначения лекарственной терапии пациент выполнил контрольное МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Пациент продолжал терапию и наблюдение по месту жительства (Рисунок 42).

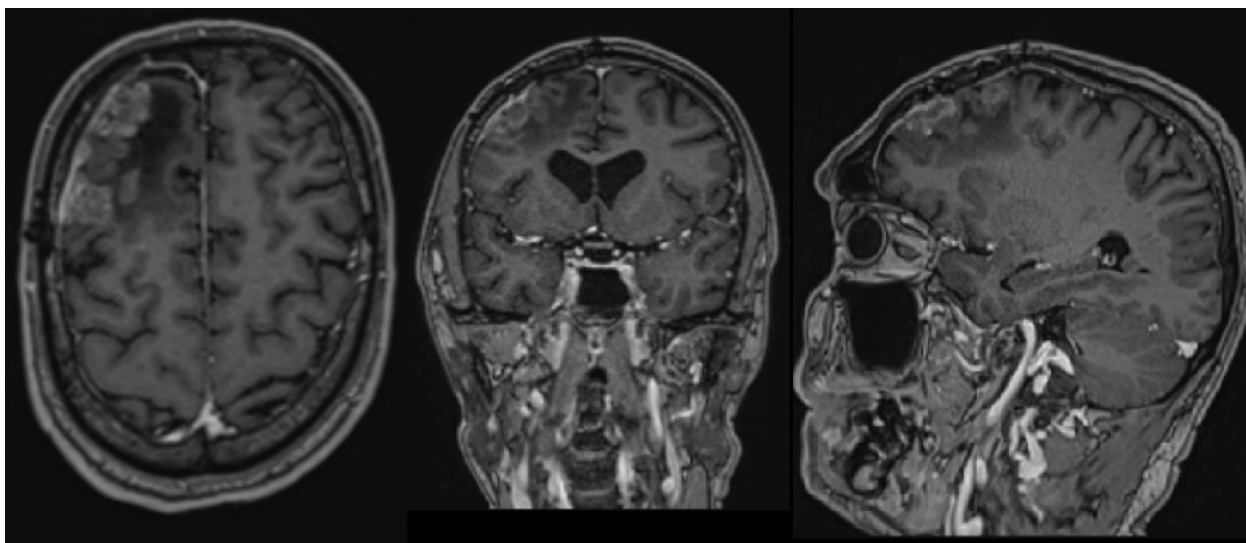


Рисунок 42 - Аксиальные, фронтальные и сагиттальные срезы МРТ с внутривенным контрастированием пациента демонстрирующее уменьшение очагов накопления контрастного препарата в ложе удаленного метастаза и по твердой мозговой оболочке в правой лобной доли, уменьшение перифокального отека, что является положительной динамикой

Представленный клинический случай демонстрирует неудачное завершение комбинированного лечения, проявившееся в развитии локального рецидива, лептоменингеальной прогрессии и осложнения лучевой терапии в виде радионекроза.

Клиническое наблюдение №8 иллюстрирует развитие локального рецидива после проведенной предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим лечением и повторным комбинированным лечением рецидива.

Клиническое наблюдение 8

Пациентка К., 68 лет, обратилась с жалобами на снижение чувствительности и слабость в правой руке до 4 баллов. По данным МРТ головного мозга с контрастированием выявлено новообразование в левой теменной доли размерами 2,0×3,2×1,7 см (Рисунок 43). При осмотре офтальмологом данных за наличие

застойных дисков зрительных нервов на глазном дне не получено. В анамнезе у пациентки рак молочной железы.

Учитывая стабильное экстракраниальное состояние, высокий функциональный статус (80% по шкале Карновского), незначительно выраженный неврологический дефицит, отсутствие смещения срединных структур и признаков застоя на глазном дне, а также небольшой размер опухоли (менее 5 см в диаметре), было принято решение о проведении предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением.

Проведен сеанс предоперационной стереотаксической радиохирургии на область новообразования теменной доли левого полушария головного мозга, объемом 24,3 см³ и СОД=18 Гр на ЛУЭ «TrueBeam». На следующие сутки выполнена операция: микрохирургическое удаление новообразования левой теменной доли с УЗИ - навигацией.



Рисунок 43 - Аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациентки К. Визуализируется новообразование левой теменной доли с перифокальным отеком и без смещением срединных структур до проведения предоперационной стереотаксической радиохирургии

В теменно-затылочной области выполнена костно-пластическая трепанация. С помощью УЗИ обнаружена опухоль. Солидная часть опухоли выходила на поверхность коры головного мозга. Коагуляция поверхностных патологических

сосудов на коре. Начато удаление опухоли в пределах перифокальной ткани. Опухоль была плотной, умеренно кровоточивой, имела четкие границы. Опухоль удалена единым блоком. Гемостаз. Твердая мозговая оболочка ушита наглухо, костный лоскут уложен на место, послойное ушивание раны. Пациентка выписана на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии без нарастания неврологического дефицита.

Гистологическое заключение: метастаз рака молочной железы.

По данным катamnестического осмотра через 12 месяцев выполнено МРТ головного мозга с контрастированием (Рисунок 44).

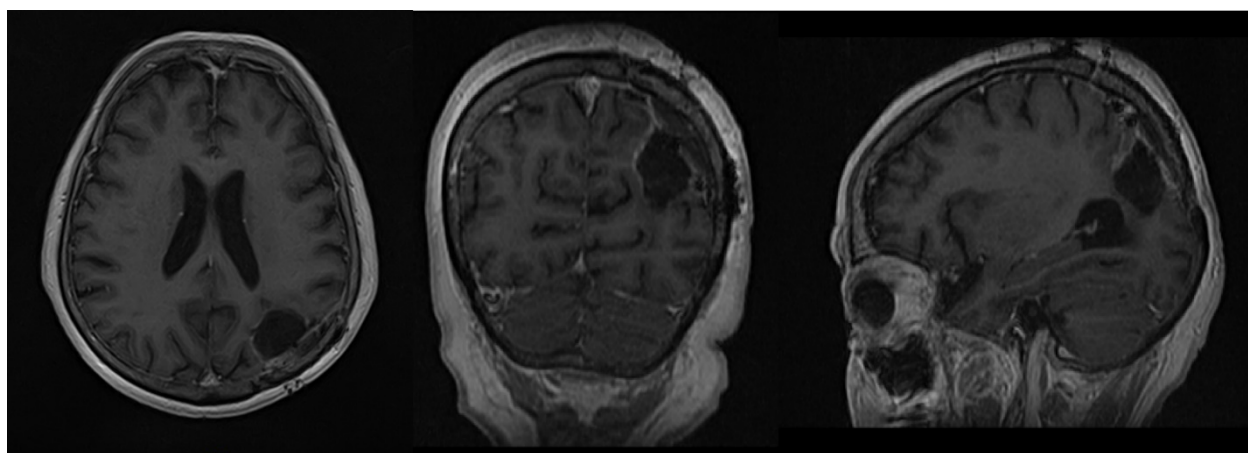


Рисунок 44 - Аксиальные, фронтальные и сагиттальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациентки К., через 12 месяцев после преСРХ и микрохирургического лечения. Визуализируется послеоперационная кистозно-глиозная полость, данных за локальный рецидив, отдаленное метастазирование и лептоменингеальное прогрессирование нет

При последующем катamnестическом осмотре на сроке 14 месяцев при выполнении МРТ головного мозга с контрастированием выявлен локальный рецидив метастаза рака молочной железы в левую теменную долю с перифокальным отеком, размером до 4 см. в диаметре.

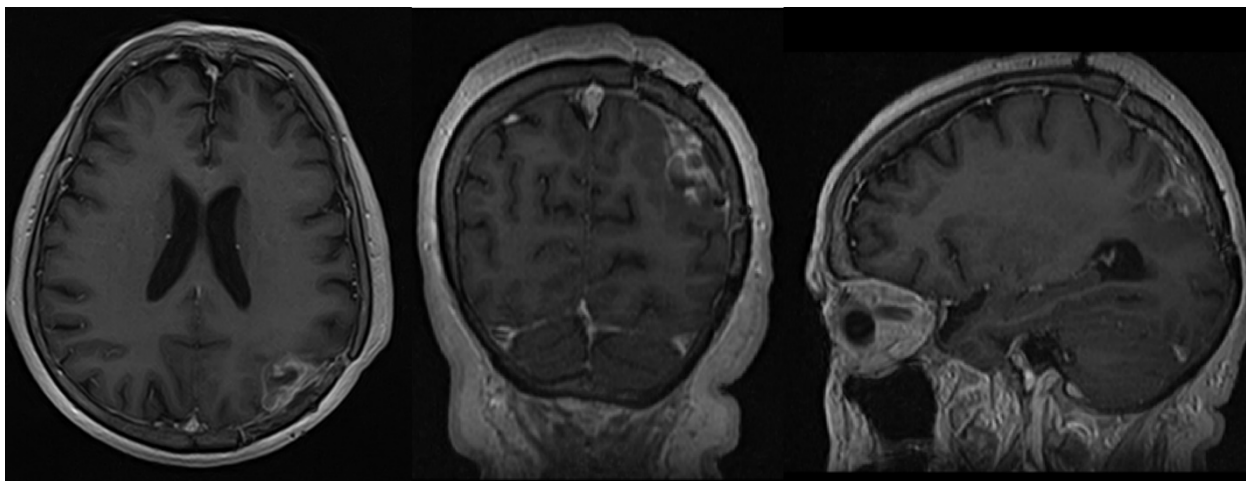


Рисунок 45 - Аксиальные, фронтальные и сагиттальные срезы МРТ головного мозга в режиме T1 с внутривенным контрастированием пациентки К., через 14 месяцев после предоперационной стереотаксической радиохирургии и микрохирургического лечения. Определяется локальный рецидив в области ранее проведенного лечения. Отдаленного метастазирования и признаков лептоменингеального прогрессирования не выявлено

Пациентке повторно проведен сеанс предоперационной стереотаксической радиохирургии на область локального рецидива в теменной доле левого полушария, объемом 15,2 см³, СОД=20 Гр (Рисунок 45). На следующие сутки проведено оперативное лечение – микрохирургическое удаление метастаза рака молочной железы левой теменной доли.

Рецидивирующая солидная часть метастаза выходила на поверхность коры головного мозга. Метастаз желтого цвета, с плотным солидным и небольшим кистозным компонентом, умеренно кровоточив, имел нечеткие границы. Удален единым блоком по субъективно здоровой перифокальной ткани. Гемостаз. Твердая мозговая оболочка ушита наглухо, костный лоскут уложен на место и фиксирован краниофиксами, послойное ушивание раны. В послеоперационном периоде без нарастания неврологического дефицита и выписана на 7 сутки после операции.

Через 3 месяца после повторного комбинированного лечения, наблюдается резкое ухудшение состояния – снижение уровня бодрствования до сопора. Выполнено в стационар по месту жительства бесконтрастное КТ головного мозга, выявившее многоочаговое поражение головного мозга (Рисунок 46).

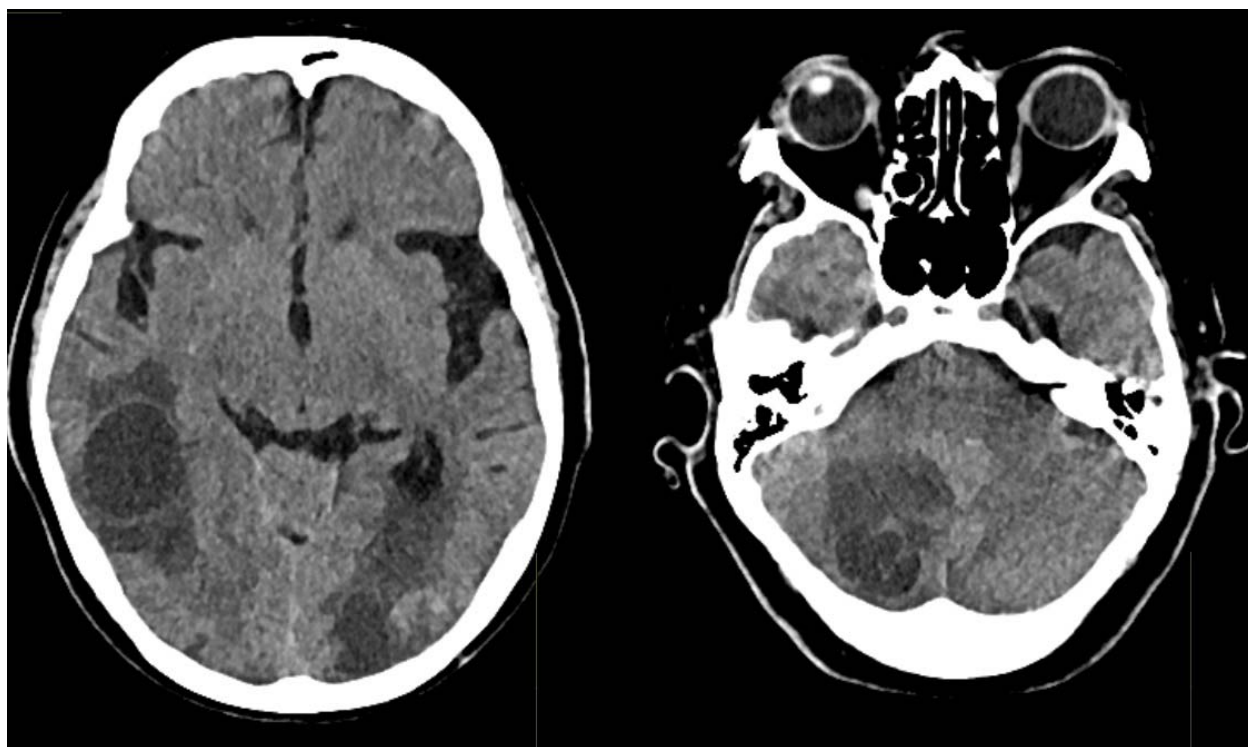


Рисунок 46 - Аксиальные срезы КТ головного мозга бес контрастного усиления демонстрирует многоочаговое поражение головного мозга: в правой височной доли, левой теменной доли, правой и левой гемисферы мозжечка с выраженным перифокальным отеком и развитием окклюзионной гидроцефалии

На следующие сутки после госпитализации в стационар пациентка скончалась. Патологоанатомическое вскрытие не проводилось.

Представленный клинический случай демонстрирует неблагоприятный исход комбинированного лечения метастатического поражения головного мозга, который проявился развитием локального рецидива в левой теменной доле через 14 месяцев после первоначального лечения, а также в формировании множественных очагов поражения в головном мозге с развитием окклюзионной гидроцефалии.

Несмотря на достижение временного контроля над заболеванием после первого этапа лечения (ремиссия длительностью 12 месяцев) и повторного комбинированного вмешательства, возможное прогрессирование основного заболевания привело к генерализации процесса с формированием многоочагового поражения головного мозга.

Таким образом, применение предоперационной СРХ не сопровождалось увеличением частоты тяжёлых осложнений по классификации Landriel–Ibáñez по сравнению с послеоперационной СРТ. В обеих группах отсутствовали жизнеугрожающие осложнения и летальные исходы, связанные с проведённым комбинированным лечением.

В ходе исследования проанализирована потребность в повторном лечении после комбинированного воздействия у пациентов двух групп — с послеоперационной СРТ и с преСРХ.

В группе послеоперационной СРТ повторное оперативное лечение потребовалось 3 пациентам (10,7%) ввиду отдаленного метастазирования; впоследствии всем им была проведена стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования. Кроме того, в этой группе 20 пациентам (39,2%) выполнено повторное лучевое лечение — причинами стали локальный рецидив, отдаленное метастазирование и/или лептоменингеальная прогрессия. Облучение всего головного мозга получили 8 из 20 пациентов, стереотаксическую радиохирургию - 9, стереотаксическую лучевую терапию в режиме гипофракционирования - 3.

В группе преСРХ повторное оперативное лечение проведено 2 пациентам (4,1%) с развившимся локальным рецидивом — операции выполнены через 9 и 12 месяцев после первого вмешательства. Перед хирургическим лечением обоим пациентам провели предоперационное облучение на область рецидива. Повторное лучевое лечение в этой группе назначено 7 (14,3%) пациентам по тем же показаниям: локальный рецидив, отдаленное метастазирование и/или лептоменингеальная прогрессия. В подгруппе из 4 пациентов с локальным рецидивом трое получили стереотаксическую радиохирургию (в 2 случаях — в предоперационном варианте), а один — стереотаксическую лучевую терапию в режиме гипофракционирования. Еще 3 пациента прошли стереотаксическую радиохирургию в самостоятельном варианте — причиной стало отдаленное метастазирование. При этом в группе преСРХ ОВГМ не проводилось ни одному

пациенту ввиду отсутствия показаний.

Статистически значимых различий в частоте повторного оперативного лечения между группами не выявлено ($p > 0,05$), тогда как по частоте повторного лучевого лечения зафиксированы статистически значимые отличия — в группе послеоперационной СРТ она достоверно выше, чем в группе преСРХ ($p < 0,05$).

Заключение

Метастатическое поражение головного мозга представляет собой клинически гетерогенное заболевание, характеризующееся вариабельностью локализации метастазов, разнообразием гистогенеза первичных опухолей и неодинаковой чувствительностью к терапевтическим воздействиям. Современные достижения в нейрохирургии, радиологии и системной терапии существенно расширили спектр лечебных опций [1,2], однако выбор оптимальной стратегии требует строгого учета прогностических факторов [18,44,45]. Целью настоящего исследования стало определение ключевых предикторов клинических исходов при комбинированном лечении одиночных метастазов в головной мозг путем решения шести задач: оценки эффективности и безопасности предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением, изучения перфузионных изменений, анализа осложнений, сравнения групп лечения и разработки алгоритма отбора пациентов. В исследование включены 100 пациентов с верифицированным одиночным МГМ, рандомизированных в две группы: 1) группа послеоперационной стереотаксической радиотерапии (n=51), где применялось микрохирургическое удаление опухоли с последующей стереотаксической терапией в режиме гипофракционирования; 2) группа предоперационной стереотаксической радиохирургии (n=49), в которой операция выполнялась в течение 72 часов после радиохирургии.

Критерии включения предусматривали подтвержденный первичный онкологический диагноз, одиночный метастаз по данным контрастной МРТ, шкалу Карновского ≥ 70 баллов и ожидаемую общую выживаемость более 3 месяцев по DS-GPA [78]. Из исследования исключались пациенты с лимфомой, множественной миеломой, мелкоклеточным раком легкого, первичными опухолями центральной нервной системы, предшествующим лечением и лептоменингеальной диссеминацией по данным МРТ.

Анализ безопасности лечения показал, что интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, потребовавших дополнительного лечения, зарегистрировано не было. В группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии поздние хирургические осложнения, представленные гидроцефалией и остеомиелитом, возникли у 4 пациентов (7,8%), а поздние лучевые осложнения в виде симптоматического радионекроза — у 7 пациентов (13,7%); медиана срока развития радионекроза составила 11,7 месяца. В группе предоперационной стереотаксической радиохирургии поздние хирургические осложнения зафиксированы у 2 пациентов (4,1%), поздние лучевые осложнения — у 5 пациентов (10,2%); медиана срока развития радионекроза составила 9,0 месяца. Статистически значимых различий между группами по общей частоте осложнений не выявлено ($p = 0,32$), как и по частоте поздних хирургических осложнений ($p = 0,43$). По классификации Landriel–Ibáñez поздние хирургические осложнения соответствовали степени IIb, поскольку потребовали повторного хирургического вмешательства, а лучевые осложнения в виде симптоматического радионекроза — степени Ib, поскольку купировались на фоне консервативной терапии. Осложнений IIIa, IIIb и IV степени, включая жизнеугрожающие осложнения и летальные исходы, зарегистрировано не было. Полученные данные согласуются с литературными источниками, где частота лучевых осложнений после стереотаксического облучения колеблется в диапазоне 8–18% [77,83,84], а хирургические осложнения при комбинированных методах регистрируются на уровне 4–8% [2,33,43,47].

Радикальность хирургического вмешательства составила в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии 92,2% (радикальное удаление) и 7,8% (субтотальное), а в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии — 95,9% и 4,1% соответственно. Эти показатели превышают средние значения метаанализов (70–90%) [99]. Такой высокий уровень радикальности можно объяснить тщательным отбором пациентов: наличие одиночного метастаза и высокий функциональный статус (шкала Карновского ≥ 70

баллов) создавали оптимальные условия для успешного хирургического исхода [33].

При оценке клинических исходов и функционального статуса отмечено отсутствие снижения шкалы Карновского в обеих группах; у 57% пациентов в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии зафиксировано повышение с 70 до 80 баллов. На момент выписки в группе послеоперационной стереотаксической радиотерапии ухудшение состояния наблюдалось у 3,9% пациентов, отсутствие изменений — у 88,2%, улучшение — у 7,8%; в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии ухудшение отмечено у 3,1% пациентов, стабильность — у 95,9%. Данные результаты соответствуют публикациям, где у 85–90% пациентов сохраняется или улучшается качество жизни после комбинированного лечения [118], а стабильные исходы (88–96%) подтверждаются высокой паллиативной эффективностью стереотаксических методик [66].

Медиана общей выживаемости в общей когорте пациентов составила 17,1 месяца, что сопоставимо с данными международных исследований, в которых данный показатель варьирует в пределах 12–18 месяцев [18,44,45]. Однолетняя общая выживаемость была сопоставимой в обеих группах и составила 74,5% после микрохирургического удаления метастаза с последующей послеоперационной стереотаксической радиотерапией и 73,5% после предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением ($p=0,28$). Двухлетняя общая выживаемость также существенно не различалась между группами: 56,9% и 57,1% соответственно. Отсутствие статистически значимого влияния последовательности комбинированного лечения на общую выживаемость согласуется с данными о доминирующей роли системного опухолевого процесса в прогнозе заболевания у пациентов с метастазами головного мозга [78].

Показатели локального контроля опухолевого роста также были сопоставимы между группами. В группе послеоперационной СРТ локальный

контроль через 6, 12 и 24 месяца составил 86,3%, 78,4% и 68,6% соответственно, тогда как в группе предоперационной СРХ — 89,8%, 77,6% и 73,5% соответственно ($p=0,38$). Таким образом, предоперационная СРХ обеспечивала локальный контроль, не уступающий послеоперационной стереотаксической радиотерапии. Двухлетний локальный контроль опухолевого роста составил 68,6% в группе послеоперационной СРТ и 73,5% в группе предоперационной СРХ, что соответствует литературным данным, согласно которым частота локального контроля после стереотаксического облучения ложа удалённого метастаза составляет 65–75% [18,44].

Одним из факторов, ассоциированных с локальным контролем, являлся характер хирургического удаления метастаза. По данным многофакторного анализа, тотальное удаление метастаза “единым блоком” после проведения предоперационной СРХ было связано с улучшением локального контроля опухолевого роста ($p<0,05$). Это подчёркивает значение соблюдения онкологических принципов микрохирургического удаления метастатического очага после предоперационного облучения.

Особого внимания заслуживают результаты по лептоменингеальной прогрессии. Лептоменингеальная прогрессия за первый год была зафиксирована у 29,4% пациентов в группе послеоперационной СРТ и у 8,2% пациентов в группе предоперационной СРХ ($p = 0,0075$). Частота лептоменингеальной прогрессии в исследуемых группах соответствовала диапазону, описанному у пациентов с метастазами головного мозга [107], однако её снижение при использовании предоперационной СРХ в 3,6 раза по сравнению с послеоперационной СРТ превосходит данные, представленные в литературе [107]. Это позволяет предположить, что предоперационное облучение оказывает циторедуктивный эффект, уменьшая риск распространения опухолевых клеток по ликворным пространствам.

Наиболее выраженное преимущество предоперационной СРХ в отношении снижения риска лептоменингеальной прогрессии было отмечено у пациентов с

метастазами рака молочной железы. В данной подгруппе частота лептоменингеальной прогрессии после предоперационной СРХ составила 6,25%, тогда как после послеоперационной СРТ — 36,4% ($p < 0,03$). Полученные данные позволяют рассматривать рак молочной железы как один из значимых гистологических факторов отбора пациентов для комбинированного лечения с применением предоперационной СРХ.

Данные перфузионной МРТ головного мозга у 6 пациентов не выявили признаков клинически значимого повышения перфузионных показателей после предоперационной СРХ, что косвенно подтверждает возможность выполнения хирургического вмешательства в ранние сроки после облучения.

При анализе зависимости исходов от первичного онкологического процесса выявлены статистически значимые различия у пациентов с раком молочной железы: лептоменингеальная диссеминация реже в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии ($p < 0,03$) [133,135]. Для немелкоклеточного рака легкого, рака желудочно-кишечного тракта, почки и меланомы статистически значимых различий не выявлено. Эти результаты согласуются с исследованиями [133,135], где рак молочной железы демонстрирует наибольшую чувствительность к комбинированным методам, а меланома и рак желудочно-кишечного тракта характеризуются резистентностью к локальным методам [16,136].

На основании полученных данных сформулированы ключевые преимущества методов комбинированного лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг.

Предоперационная стереотаксическая радиохирургия обеспечивает: снижение риска лептоменингеальной прогрессии ($p = 0,0075$); сокращение сроков лечения; возможность раннего начала системной терапии; уменьшение объема облучения за счет отсутствия необходимости краевого захвата [83,84].

Послеоперационная стереотаксическая радиотерапия остается предпочтительной при выраженном перифокальном отеке, наличии дислокационного синдрома и подозрении на множественные микрометастазы

[2,47].

Разработанный алгоритм выбора метода комбинированного лечения или алгоритм принятия решения учитывает неврологический и функциональный статус пациента, наличие дислокационного синдрома и внутричерепной гипертензии, размер метастаза, выраженность перифокального отека, локализацию очага и гистологический тип первичной опухоли (Рисунок 47).

Особое значение имеет симптоматика, обусловленная поражением структур задней черепной ямки: атаксия, признаки компрессии мозжечка и ствола головного мозга, окклюзионная гидроцефалия и выраженные признаки внутричерепной гипертензии на глазном дне. При наличии указанных проявлений предпочтительным является выполнение хирургического вмешательства первым этапом с последующим проведением стереотаксической радиотерапии, а при их отсутствии возможно проведение предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением метастаза.

К ограничениям исследования относятся ретроспективный компонент сбора данных, ограниченная выборка (6 пациентов) для анализа показателей МР-перфузии и относительно короткий период наблюдения (18,8 месяца).

Перспективными направлениями являются расширение выборки для валидации преимуществ предоперационной стереотаксической радиохирургии при различных гистотипах [103,104,107,108], изучение молекулярно-генетических предикторов ответа на лучевую терапию, а также оптимизация режимов гипофракционирования для снижения частоты радионекроза [77,83].

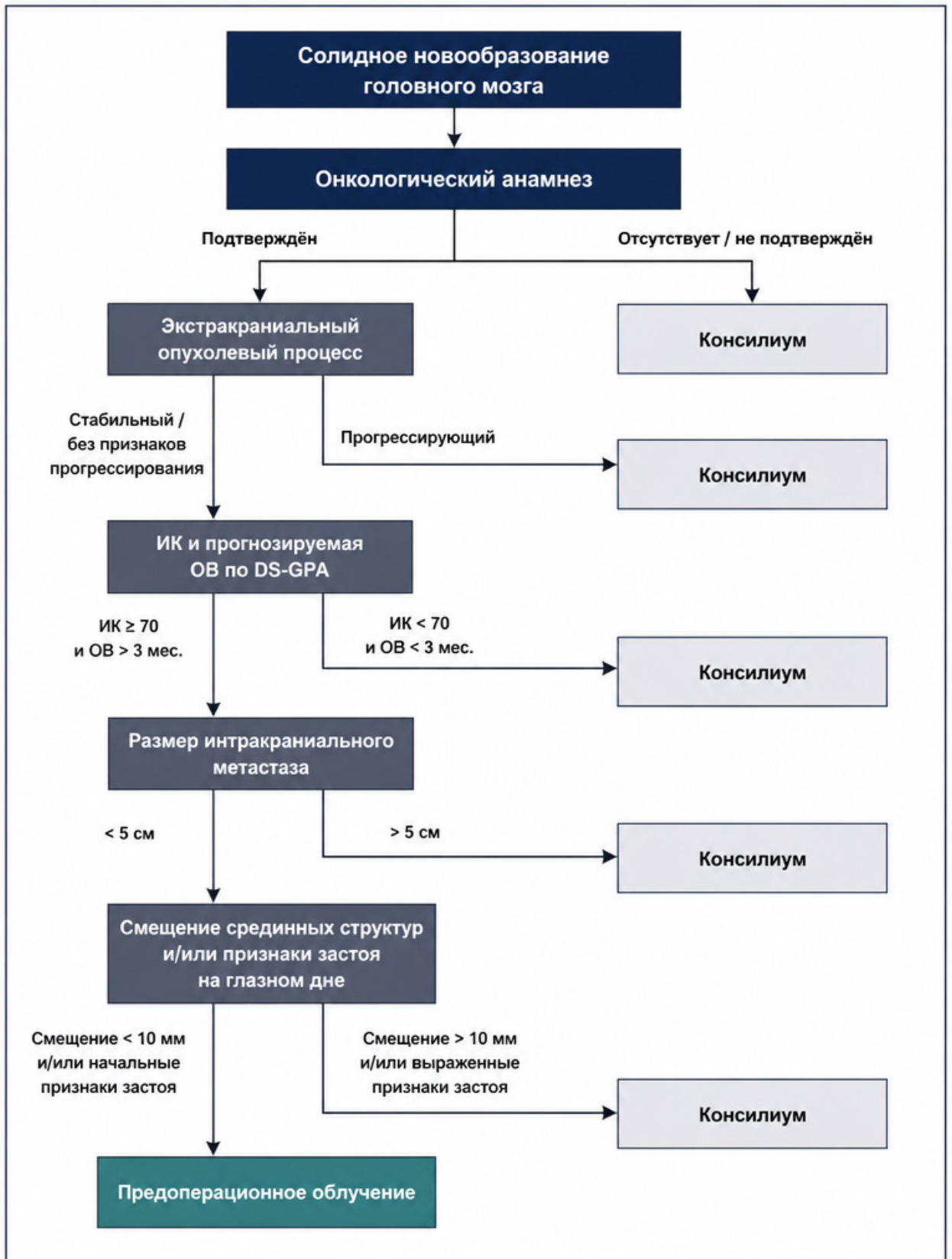


Рисунок 47 - Алгоритм выбора метода комбинированного лечения пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга

Таким образом, предоперационная стереотаксическая радиохирургия статистически значимо снижает риск лептоменингеальной прогрессии по сравнению с послеоперационной стереотаксической радиотерапией (8,2% против 29,4%; $p=0,0075$). При этом частота поздних хирургических осложнений в группах составила 4,1% и 7,8% соответственно ($p=0,43$), частота симптоматического радионекроза — 10,2% и 13,7% ($p=0,56$). Радикальность хирургического вмешательства в группах оказалась сопоставимой (95,9% и 92,2%).

Полученные результаты по локальному контролю в группе предоперационной стереотаксической радиохирургии (73,5% за 24 месяца) согласуются с литературными данными, а показатели радикальности удаления метастаза (95,9%) превышают среднестатистические значения (70–90%) [18,30,44,78,99].

Данное исследование подтвердило высокую клиническую эффективность обоих методов комбинированного лечения пациентов с одиночным метастазом в головной мозг. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия с последующим микрохирургическим удалением продемонстрировала преимущество в отношении снижения риска лептоменингеальной диссеминации, наиболее выраженное у пациентов с раком молочной железы, и является предпочтительным методом при отсутствии дислокации срединных структур [133,135].

Выводы

1. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия с последующим микрохирургическим удалением одиночного метастаза головного мозга обеспечивает локальный контроль опухолевого роста (73,5% против 68,6%; $p=0,38$) и одногодичную общую выживаемость (73,5% против 74,5%; $p=0,28$), сопоставимые с результатами микрохирургического удаления с последующей послеоперационной стереотаксической радиотерапией. Частота хирургических осложнений составила 4,1% против 7,8% ($p=0,43$), частота радионекроза — 10,2% против 13,7% ($p=0,56$). При этом риск лептоменингеальной прогрессии статистически значимо ниже — 8,2% против 29,4% ($p=0,0075$).

2. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия не сопровождалась нарастанием неврологического дефицита и перифокального отёка в раннем постлучевом периоде. По данным МР-перфузии, выполненной до и после облучения, клинически значимых изменений перфузионных параметров опухолевой ткани не выявлено.

3. Частота поздних хирургических осложнений после предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением одиночного метастаза составила 4,1%, что сопоставимо с группой послеоперационной стереотаксической радиотерапии — 7,8% ($p=0,43$). Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, потребовавшие дополнительного лечения, в обеих группах отсутствовали.

4. Ранние лучевые осложнения после предоперационной стереотаксической радиохирургии с последующим микрохирургическим удалением одиночного метастаза отсутствовали. Симптоматический радионекроз развился у 10,2% пациентов группы предоперационной стереотаксической радиохирургии (медиана срока — 9,0 месяца), что сопоставимо с группой послеоперационной стереотаксической радиотерапии — 13,7% (медиана — 11,7 месяца; $p=0,56$).

5. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что предоперационная стереотаксическая радиохирургия имеет преимущество перед послеоперационной стереотаксической радиотерапией по частоте лептоменингеальной прогрессии: 8,2% против 29,4% через 24 месяца ($p=0,0075$). По показателям локального контроля (73,5% против 68,6%; $p=0,38$), одногодичной общей выживаемости (73,5% против 74,5%; $p=0,28$), частоте хирургических осложнений (4,1% против 7,8%; $p=0,43$) и радионекроза (10,2% против 13,7%; $p=0,56$) статистически значимых различий между группами не выявлено.

6. По результатам проведённого анализа сформулирован алгоритм отбора пациентов для выбора вида комбинированного лечения. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия с последующим микрохирургическим удалением показана пациентам с функциональным статусом по шкале Карновского ≥ 70 баллов, смещением срединных структур менее 10 мм и размером метастаза до 5 см — данный подход снижает риск лептоменингеальной прогрессии (8,2% против 29,4%; $p=0,0075$) при сохранении локального контроля (73,5% против 68,6%; $p=0,38$) и без увеличения риска осложнений.

Практические рекомендации

1. При выборе последовательности комбинированного лечения необходимо учитывать неврологический и функциональный статус пациента, размер и локализацию очага, состояние ликвородинамики и наличие дислокационного синдрома. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия с последующим микрохирургическим удалением целесообразна при отсутствии жизнеугрожающих состояний, требующих экстренного вмешательства.

2. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия с последующим микрохирургическим удалением сокращает продолжительность комбинированного лечения, что способствует более раннему началу или возобновлению системной противоопухолевой терапии.

3. У пациентов с одиночным метастазом рака молочной железы в головной мозг предоперационную стереотаксическую радиохирургию следует рассматривать как вариант комбинированного лечения при отсутствии показаний к экстренной хирургической помощи.

4. Пациентам с одиночным метастазом головного мозга проведение комбинированного лечения (стереотаксическая радиохирургия и микрохирургическое удаление) целесообразно осуществлять в одном специализированном центре для соблюдения единого протокола лечения.

5. Микрохирургическое удаление метастаза предпочтительно выполнять «единым блоком» при условии анатомической и функциональной безопасности. Фрагментарное удаление допустимо лишь при невозможности тотальной резекции из-за вовлечения функционально значимых зон и высокого риска стойкого неврологического дефицита.

Список сокращений

DS-GPA - Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment, диагноз-специфическая шкала прогностической оценки выживаемости

GTR - gross total resection, тотальная резекция опухоли

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group, группа по изучению лучевой терапии

STR - subtotal resection, субтотальная резекция опухоли

ИР - интерквартильный размах

МГМ – метастаз в головной мозг

НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого

ОВГМ - облучение всего головного мозга

преСРХ - предоперационная стереотаксическая радиохирургия

РОД - разовая очаговая доза

СОД - суммарная очаговая доза

СРТ - стереотаксическая радиотерапия

СРХ – стереотаксическая радиохирургия

ШК - шкала Карновского

Список литературы

1. Артамонова Е. В., Манзюк Л. В., Метастазы HER2-позитивного рака молочной железы в головном мозге: новые возможности системной терапии // Современная онкология. – 2015. – Т. 17. № 2. С. 35–39.

2. Белов, Д. М. Хирургическое лечение пациентов с множественными церебральными метастазами / Д. М. Белов, В. Б. Карахан, А. Х. Бекашев, Е. В. Митрофанов, Е. В. Прозоренко, В. А. Алешин, Р. А. Суфианов, Д. Р. Насхлеташвили // Опухоли головы и шеи. – 2024. – № 1. – С. 31-38.

3. Ветлова Е.Р., Банов С.М., Голанов А.В., Пронин И.Н., Антипина Н.А., Галкин М.В. Результаты стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головном мозге после хирургической резекции и в самостоятельном варианте лечения. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2023; 87(6):67–75.

4. Ветлова, Е. Р. Стереотаксическое облучение в комбинированном лечении крупных метастазов в головной мозг: сравнение предоперационной радиохирургии с послеоперационной лучевой терапией ложа / Е. Р. Ветлова, С. М. Банов, А. В. Голанов [и др.] // IX Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов, Москва, 15–18 июня 2021 года. – Москва: Ассоциация нейрохирургов России, 2021. – С. 75-76.

5. Вошедский, В. И. Непосредственные результаты стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ / В. И. Вошедский, П. Г. Сакун, М. А. Гусарева, Е. А. Дженкова, М. А. Енгибарян, Т. С. Рогова, Е. С. Збраилова, С. Г. Власов, М. А. Командиров, Ю. А. Култышева // Главврач Юга России. – 2021. – № 5(80).

6. Гиземова, О. А. Неoadьювантная радиохирургия в комбинированном лечении онкологических пациентов с метастазами в головном мозге / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, И. И. Минайло, О. А. Новосельская // Онкологический

журнал. – 2021. – Т. 15, № 1(57). – С. 74-81

7. Дашян Г. А., Семиглазов В. Ф., Криворотько П. В., Семиглазова Т. Ю., Топузов Э. Э., Палтуев Р. М., Зернов К. Ю., Аполлонова В. С., Ерещенко С. С., Петрова А. В., Жильцова Е. К., Иванова О. А., Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12. № 1. С. 46–51.

8. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Бекашев А. Х., Демидов Л. В., Комбинированная таргетная терапия дабрафениб+ траметиниб в лечении больных меланомой с мутациями V600 BRAF и с метастазами в головном мозге // Фарматека. – 2017. № 8. С. 76–80

9. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л., Пронин А.И., Смолин А.В. Метастатическое поражение центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2-1):148-156.

10. Рощина К.Е., Бекашев А.Х., Гаспарян Т.Г., Алешин В.А., Осинев И.К., Саватеев А.Н., Халафян Д.А. Современные возможности нейрохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2022;86(5):119-125.

11. Семиглазова Т. Ю., Таргетная терапия HER2-позитивного рака молочной железы с метастазами в головной мозг: новые перспективы лечения // Фарматека. – 2010. № 17. С. 38–43.

12. Чиж А.Г., Жуковец А.Г., Демешко П.Д., Грачев Ю.Н., Поляков С.Л. Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Опухоли головы и шеи. 2023;13(1):10-18.

13. Чиж, А. Г. результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами / А. Г. Чиж, П. Д. Демешко, О. А. Гиземова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 66-77.

14. Ahmed KA, Sarangkasiri S, Chinnaiyan P, Sahebjam S, Yu HH, Etame AB, Rao NG (2016) Outcomes following hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of brain metastases. *Am J Clin Oncol* 39:379–383.
15. Al-Holou, W. N., Wildrick, D. M., & Sawaya, R. (2019). En bloc versus piecemeal resection of metastatic brain tumors. In *Comprehensive Overview of Modern Surgical Approaches to Intrinsic Brain Tumors* (pp. 303-311). Elsevier.
16. Al-Omair A, Soliman H, Xu W, Karotki A, Mainprize T, Phan N, Das S, Keith J, Yeung R, Perry J, Tsao M, Sahgal A. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in five daily fractions for post-operative surgical cavities in brain metastases patients with and without prior whole brain radiation. *Technol Cancer Res Treat*. 2013 Dec;12(6):493-9.
17. 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 (2004) 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 (London, England)* 363:1665–1672.
18. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
19. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Argyriou K, Papapetropoulos S, Corcondilas M, Lepoura N, Heras P. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006 Mar;15(1):90-5.
20. Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP, Margolin K, Alexander BM, Lin NU, Anders CK, Soffiatti R, Camidge DR, Vogelbaum MA, Dunn IF, Wen PY. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol*. 2016 Aug;18(8):1043-65.
21. Asher AL, Burri SH, Wiggins WF, Kelly RP, Boltes MO, Mehrlich M, Norton HJ, Fraser RW. A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys. 2014 Mar 15;88(4):899-906.

22. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476-84.

23. Bander ED, Yuan M, Reiner AS, Panageas KS, Ballangrud ÅM, Brennan CW, Beal K, Tabar V, Moss NS. Durable 5-year local control for resected brain metastases with early adjuvant SRS: the effect of timing on intended-field control. *Neurooncol Pract*. 2021 Jan 21;8(3):278-289.

24. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau 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.

25. Bertolini F, Spallanzani A, Fontana A, Depenni R, Luppi G. Brain metastases: an overview. *CNS Oncol*. 2015;4(1):37-46.

26. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC (2010) Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:996–1001.

27. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980 Jan;6(1):1-9.

28. Brada M, Foord T. Radiosurgery for brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002 Feb;14(1):28-30.

29. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, Chan TA, Lymberis SC, Narayana A, Tabar V, Gutin PH, Ballangrud Å, Lis E, Beal K. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jan 1;88(1):130-6.

30. 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/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1049-1060.
31. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401-409.
32. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037-44.
33. Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* (2019) 84(3):E195–7.
34. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GRT, Lieberson RE, Soltys SG, (2012) Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:336–342.
35. Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EP, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer*. 2002 Apr 1;94(7):2063-8.
36. Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y,

Alexander BM, Kocher M, Soffiatti R, Claus EB, Weiss SE. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):243-247.

37. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 1988 Oct;6(10):1621-4.

38. Combs SE, Bilger A, Diehl C, Bretzinger E, Lorenz H, Oehlke O, Specht HM, Kirstein A, Grosu A-L (2018) Multicenter analysis of stereotactic radiotherapy of the resection cavity in patients with brain metastases. *Cancer Med* 7:2319–2327.

39. Dalessio DJ (1978). Mechanisms of headache. *Med Clin North Am* 62: 429–442

40. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, Goodman SL, Weller M, Schittenhelm J, Preusser M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-oncology*. 2013; 15:1664–1672.

41. De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB (1989) Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39: 789–796

42. De Angelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmel DW, Galicich JH, Fuks Z, Posner JB (1989) The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 24: 798–805

43. Dore M, Martin S, Delpon G, Clement K, Campion L, Thillays F (2017) Stereotactic radiotherapy following surgery for brain metastasis: predictive factors for local control and radionecrosis. *Cancer Radiother* 21:4–9.

44. Eaton BR, Gebhardt B, Prabhu R, Shu HK, Curran WJ Jr, Crocker I. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation. *Radiat Oncol*. 2013;8:135.

45. Eaton BR, LaRiviere MJ, Kim S, Prabhu RS, Patel K, Kandula S, Oyesiku N, Olson J, Curran W, Shu HK, Crocker I. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol*. 2015 May;123(1):103-11 Epub 2015 Apr 11. Erratum in: *J Neurooncol*. 2015

May;123(1):113.

46. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist*. 2007 Jul;12(7):884-98.

47. Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(5):505–513; quiz 514.

48. Foreman PM, Jackson BE, Singh KP, Romeo AK, Guthrie BL, Fisher WS, Riley KO, Markert JM, Willey CD, Bredel M, Fiveash JB. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: Evaluation of local failure and leptomeningeal disease. *J Clin Neurosci*. 2018 Mar;49:48-55.

49. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D, Hagen NA, Barnes P, Cairncross JG, DeAngelis LM. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 2003 May;30(2):106-12.

50. 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.

51. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Cobbs CS, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010 Jan;96(1):17-32.

52. Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, McCracken DJ, Lasker GF, McDermott MW, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Whole Brain Radiation Therapy in Adults With Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3):E159-E162.

53. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005 Oct;75(1):5-14.

54. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 23;54(10):1886-93.
55. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, Akerley W, Wahlberg L, Lekos A, Louis S. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):985-91.
56. Gloria-Cruz TI, Schachern PA, Paparella MM, Adams GL, Fulton SE. Metastases to temporal bones from primary nonsystemic malignant neoplasms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Feb;126(2):209-14
57. Graber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* (2019) 84(3):E168–70.
58. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nogues C, Arriagada R. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol*. 1993 Feb;26(2):111-6.
59. Iorio-Morin C, Masson-Cote L, Ezahr Y, Blanchard J, Ebacher A, Mathieu D. Early Gamma Knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control. *J Neurosurg*. 2014;121(suppl):69–74.
60. Ishihara T, Yamada K, Harada A, Isogai K, Tonosaki Y, Demizu Y, Miyawaki D, Yoshida K, Ejima Y, Sasaki R. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from lung cancer : Evaluation of indications and predictors of local control. *Strahlenther Onkol*. 2016 Jun;192(6):386-93.
61. Jeong WJ, Park JH, Lee EJ, Kim JH, Kim CJ, Cho YH (2015) Efficacy and safety of fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *J Korean Neurosurg Soc* 58:217–224.

62. Jung TT, Jun BH, Shea D, Paparella MM. Primary and secondary tumors of the facial nerve. A temporal bone study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986 Dec;112(12):1269-73.
63. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):33-43.
64. Keller A, Dore M, Antoni D, Menoux I, Thillays F, Clavier JB, Delpon G, Jarnet D, Bourrier C, Lefebvre F, Chibbaro S, Darie I, Proust F, Noel G (2017) Risk of radionecrosis after hypofractionated stereotactic radiotherapy targeting the postoperative resection cavity of brain metastases. *Cancer Radiother* 21:377–388.
65. Keller A, Dore M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darie I, Martin SA, Delpon G, Lefebvre F, Noel G, Antoni D (2017) Hypofractionated stereotactic radiation therapy to the resection bed for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99:1179–1189.
66. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. 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 10;29(2):134-41.
67. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, Einstein DB (2006) 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:419–424.
68. Kwon AK, Dibiase SJ, Wang B, Hughes SL, Milcarek B, Zhu Y (2009) Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer* 115:890–898.

69. Le Chevalier T, Smith FP, Caille P, Constans JP, Rouesse JG (1985) Site of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases: a review of 120 cases. *Cancer* 56: 880–882
70. Lima LC, Sharim J, Levin-Epstein R, Tenn S, Teles AR, Kaprealian T, Pouratian N (2017) Hypofractionated stereotactic radiosurgery and radiotherapy to large resection cavity of metastatic brain tumors. *World Neurosurg* 97:571–579.
71. Lin X., DeAngelis L. M. Treatment of brain metastases // *Journal of clinical oncology*. – 2015. – T. 33. – №. 30. – C. 3475-3484.
72. Landriel Ibañez F.A., Hem S., Ajler P., Vecchi E., Ciralo C., Baccanelli M., Tramontano R., Knezevich F., Carrizo A. A new classification of complications in neurosurgery // *World Neurosurgery*. — 2011. — Vol. 75, № 5–6. — P. 709–715
73. Lischalk JW, Oermann E, Collins SP, Nair MN, Nayar VV, Bhasin R, Voyadzis JM, Rudra S, Unger K, Collins BT (2015) Fivefraction stereotactic radiosurgery (SRS) for single inoperable high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases. *Radiat Oncol (London, England)* 10:216.
74. Loghin M, Levin VA (2006). Headache related to brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 8: 21–32.
75. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA, Menzies AM, McArthur GA. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):672-681.
76. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer*. 1998 Jan;34(1):98-102.
77. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Engh JA, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD (2013) Predicting tumor control after resection bed radiosurgery of brain metastases. *Neurosurgery* 73:1001–1006.
78. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S,

Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. 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.

79. Marcrom SR, Foreman PM, Colvin TB, McDonald AM, Kirkland RS, Popple RA, Riley KO, Markert JM, Willey CD, Bredel M, Fiveash JB. Focal Management of Large Brain Metastases and Risk of Leptomeningeal Disease. *Adv Radiat Oncol*. 2019 Aug 5;5(1):34-42.

80. Matsuyama T, Kogo K, Oya N (2013) Clinical outcomes of biological effective dose-based fractionated stereotactic radiation therapy for metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:984–990.

81. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, Verdebout JM, Lafitte JJ, Sculier JP. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2001;1:5.

82. Merchut MP (1989) Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 149: 1076–1080

83. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, Osti MF, Ramella S, Enrici RM, Trodella L (2014) Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neuro-oncol* 117:295–301.

84. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, Osti M, Enrici RM, Esposito V. Single-Fraction Versus Multifraction (3×9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jul 15;95(4):1142-8.

85. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1470-6.

86. Murphy E, Yang K, Suh J, Yu J, Schilero C, Mohammadi A, Stevens G,

Angelov L, Vogelbaum M, Barnett G, Ahluwalia M, Neyman G, Chao S. TRLS-05. EARLY RESULTS FROM A PROSPECTIVE PHASE I/II DOSE ESCALATION STUDY OF NEOADJUVANT RADIOSURGERY FOR BRAIN METASTASES. *Neurooncol Adv.* 2019 Aug 12;1(Suppl 1):i9.

87. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012 Feb;14(1).

88. Nelson EG, Hinojosa R (1991). Histopathology of metastatic temporal bone tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 189–193

89. Nelson S, Taylor LP (2014). Headaches in brain tumor patients: primary or secondary? *Headache* 54: 776–785.

90. Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician.* 1999 Feb 15;59(4):878-86. Erratum in: *Am Fam Physician* 1999 May 1;59(9):2435.

91. Nguyen TK, Sahgal A, Detsky J, Atenafu EG, Myrehaug S, Tseng CL, Husain Z, Heyn C, Maralani P, Ruschin M, Perry J, Soliman H. Predictors of leptomeningeal disease following hypofractionated stereotactic radiotherapy for intact and resected brain metastases. *Neuro Oncol.* 2020 Jan 11;22(1):84-93.

92. Nieder C, Schwerdtfeger K, Steudel WI, Schnabel K (1998) Patterns of relapse and late toxicity after resection and whole-brain radiotherapy for solitary brain metastases. *Strahlenther Onkol* 174: 275–278

93. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer.* 2011 Jun 1;117(11):2505-12.

94. Nishio M, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Tanaka T, Kuriki H, Zeaiter A, Tamura T. Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018 Jul;121:37-40. Epub 2018 Apr 17. Erratum in: *Lung Cancer.* 2019 Jun;132:160.

95. Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handb Clin Neurol.* 2018; 149:75-88.

96. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA (1996) Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 78: 1781–1788
97. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W. Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei Patienten mit primären Hirntumoren oder zerebralen Metastasen. Eine Untersuchung des Ludwig Boltzmann Institutes für NeuroOnkologie und der Neurologischen Abteilung des Kaiser Franz Josef Spitals in Wien [The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna]. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Nov 30;114(21-22):911-6. German.
98. Ojerholm E, Lee JY, Thawani JP, Miller D, O'Rourke DM, Dorsey JF, Geiger GA, Nagda S, Kolker JD, Lustig RA, Alonso-Basanta M. Stereotactic radiosurgery to the resection bed for intracranial metastases and risk of leptomeningeal carcinomatosis. *J Neurosurg.* 2014 Dec;121 Suppl:75-83.
99. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485-9.
100. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500.
101. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, Lang FF, Sawaya R. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):181-9.
102. 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.
103. Patel AR, Nedzi L, Lau S, Barnett SL, Mickey BE, Moore W, Bindal S, Wardak Z, Dan T, Timmerman R, Patel TR. Neoadjuvant Stereotactic Radiosurgery Before Surgical Resection of Cerebral Metastases. *World Neurosurg.* 2018

Dec;120:e480-e487.

104. Patel KR, Burri SH, Asher AL, Crocker IR, Fraser RW, Zhang C, Chen Z, Kandula S, Zhong J, Press RH, Olson JJ, Oyesiku NM, Wait SD, Curran WJ, Shu HK, Prabhu RS. Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery*. 2016 Aug;79(2):279-85.

105. Patel KR, Burri SH, Boselli D, Symanowski JT, Asher AL, Sumrall A, Fraser RW, Press RH, Zhong J, Cassidy RJ, Olson JJ, Curran WJ, Shu HG, Crocker IR, Prabhu RS. Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to post-operative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *J Neurooncol*. 2017 Feb;131(3):611-618.

106. Prabhu R, Shu HK, Hadjipanayis C, Dhabaan A, Hall W, Raore B, Olson J, Curran W, Oyesiku N, Crocker I. Current dosing paradigm for stereotactic radiosurgery alone after surgical resection of brain metastases needs to be optimized for improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):e61-66.

107. Prabhu RS, Akinyelu T, Vaslow ZK, Matsui JK, Haghghi N, Dan T, Mishra MV, Murphy ES, Boyles S, Perlow HK, Palmer JD, Udovicich C, Patel TR, Wardak Z, Woodworth GF, Ksendzovsky A, Yang K, Chao ST, Asher AL, Burri SH. Risk Factors for Progression and Toxic Effects After Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Patients With Resected Brain Metastases. *JAMA Oncol*. 2023 Aug 1;9(8):1066-1073.

108. Prabhu RS, Miller KR, Asher AL, Heinzerling JH, Moeller BJ, Lankford SP, McCammon RJ, Fasola CE, Patel KR, Press RH, Sumrall AL, Ward MC, Burri SH. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm. *J Neurosurg*. 2018 Dec 14;131(5):1387-1394.

109. Quigley MR, Bello N, Jho D, Fuhrer R, Karlovits S, Buchinsky FJ. Estimating the Additive Benefit of Surgical Excision to Stereotactic Radiosurgery in the Management of Metastatic Brain Disease. *Neurosurgery* (2015) 76(6):707–712; discussion 712-713.

110. Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Surgical Resection Followed by Whole Brain Radiotherapy Versus Whole Brain Radiotherapy Alone for Single Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2008) 70(5):1319–24.

111. Rahimy E, Dudley SA, von Eyben R, Pollom EL, Seiger K, Modlin L, Wynne J, Fujimoto D, Jacobs LR, Chang SD, Gibbs IC, Hancock SL, Adler JR, Li G, Choi CYH, Soltys SG. Phase I/II Dose-Escalation Trial of 3-Fraction Stereotactic Radiosurgery for Resection Cavities From Large Brain Metastases: Health-related Quality of Life Outcomes. *Am J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;44(11):588-595.

112. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* (2019) 84(3):E189–91.

113. Sandeep S. Bhangoo, Mark E. Linskey, Steven N. Kalkanis, Evidence-based guidelines for the management of brain metastases // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2011. – T. 22. № 1. C. 97

114. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A (1999) Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 44: 275–281

115. Schmahmann JD (2003). Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 34: 2264–2278

116. 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 May 1;47(2):291-8.

117. Smalley SR, Laws ER Jr, O'Fallon JR, Shaw EG, Schray MF. Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg*. 1992 Oct;77(4):531-40.

118. Smalley SR, Schray MF, Laws ER Jr, O'Fallon JR (1987) Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of

failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 1611–1616.

119. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Xu Z., Shanley R., Luo X., Sneed P.K., Chao S.T., Weil R.J., Suh J., Bhatt A., Jensen A.W., Brown P.D., Shih H.A., Kirkpatrick J., Gaspar L.E., Fiveash J.B., Chiang V., Knisely J.P.S., Sperduto C.M., Lin N., Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases // *Journal of Clinical Oncology*. — 2012. — Vol. 30, № 4. — P. 419–425.

120. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Mueller RP, Tridello G, Collette L, Bottomley A. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):65-72.

121. Soffiatti, R., Rudā, R. & Mutani, R. Management of brain metastases. *J Neurol* 249, 1357–1369 (2002).

122. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, Brown PD, Chiang VLS, Kirkpatrick JP, Lo SS, Mahajan A, Oh KS, Sheehan JP, Soltys SG, Sahgal A. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Feb 1;100(2):436-442.

123. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125.

124. Steinmann D, Maertens B, Janssen S, Werner M, Fruhauf J, Nakamura M, Christiansen H, Bremer M (2012) Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hfSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized

treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:1523–1529.

125. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative Risk of Leptomeningeal Disease After Resection or Stereotactic Radiosurgery for Solid Tumor Metastasis to the Posterior Fossa. *J Neurosurg* (2008) 108(2):248–57.

126. Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, Weinberg JS, Groves MD, Mahajan A, Sawaya R. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64(4):664-74; discussion 674-6.

127. Sze G, Johnson C, Kawamura Y, Goldberg SN, Lange R, Friedland RJ, Wolf RJ (1998) Comparison of single- and triple-dose contrast material in the MR screening of brain metastases. *AJNR* 19: 821–828

128. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L (1990) Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR* 11: 785–791

129. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol*. 2005;75(1):85–99.

130. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730.

131. Traylor JI, Habib A, Patel R, Muir M, Gadot R, Briere T, Yeboa DN, Li J, Rao G. Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):343-350.

132. Van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A (1996) Brain metastases from an unknown primary tumor: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 321–323

133. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):583-90.

134. Vetlova E, Golbin DA, Golanov AV, Potapov AA, Banov SM, Antipina N, Kostjuchenko VV, Usachev DY, Belyaev AY, Goryaynov S. Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results. *Cureus*. 2017 Dec 26;9(12):e1987.

135. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatson NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 10;40(5):492-516.

136. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1289–1294

137. 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.

138. Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD, Simonson TM, Mayr NA, Fisher DJ (1995) The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis. *AJNR* 16: 373–380

139. Zachary S. Morris, Paul M. Harari, Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – T. 32. № 26. C. 2886–2893.

Шкала Карновского (функциональная активность пациента)

Описание физического состояния	Активность (%)
Нормальное, без жалоб, отсутствие признаков заболевания	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная деятельность с усилием, некоторые симптомы или признаки заболевания	80
Сам заботится о себе, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и частом медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе - медицинской	40
Тяжелая инвалидность, госпитализация показана, хотя смерть не предстоит	30
Госпитализация необходима, серьезно больной, нуждается в активном поддерживающем лечении	20
Умирающий, быстрое прогрессирование патологических процессов	10

Таблица экспериментальных доз СРХ для увеличения дозы протокола
RTOG 90-05

	Уровень дозы 1	Уровень дозы 2	Уровень дозы 3	Уровень дозы 4
Когорта 1 Диаметр: ≤ 10 мм Объём: $\leq 0,5236$ см ³	26 Гр	28 Гр	30 Гр	н/д
Когорта 2 Диаметр: 11–20 мм Объём: 0,5237–1,1888 см ³	26 Гр	28 Гр	30 Гр	н/д
Когорта 3 Диаметр: 21–30 мм Объём: 4,1889–14,1372 см ³	20 Гр	22 Гр	24 Гр	н/д
Когорта 4 Диаметр: 31–40 мм Объём: 14,1373–33,5103 см ³	17 Гр	19 Гр	21 Гр	23 Гр

Стандартные дозы облучения СРХ протокола RTOG 90-05

Максимальный размер очага (мм)	Соответствующий объём (см ³)
10 мм	≤ 0,5236
20 мм	0,5237–1,8888
30 мм	4,1889–14,1372
40 мм	14,1373–33,5103