

Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг (обзор литературы)

А.Б. Грязов

Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова
НАМН Украины, г. Киев

По самым скромным оценкам, примерно у 8 % больных раком развиваются метастазы в головном мозге [2], которые и будут определять ведущие симптомы заболевания. Согласно иным наблюдениям они возникают у 20-30 % онкологических пациентов и являются вторыми по распространенности новообразованиями головного мозга у взрослых [73]. Когда метастазы в головной мозг считались неоперабельными и не подвергались лечению, медиана выживаемости составляла только 51 день [5, 6, 15].

Головной мозг в отличие от таких в принципе однородных органов, как печень, легкие, представляет собой по существу не один орган, а сложную систему специфически дифференцированных органов, не обладающих взаимозаменяемостью. Головной мозг одновременно един и четко разделен.

Эффективная терапия и локальный контроль опухоли имеют ключевое значение для прогноза качества жизни. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) часто применяется в качестве стандартной терапии церебральных метастазов [82, 83], но побочные его эффекты и отсутствие длительного локального контроля могут нивелировать пользу лечения. Так, медиана выживаемости больных, прошедших только ОВГМ, находилась в пределах от 2,8 до 5,4 месяцев [6,8] и не превышала 4,5 месяцев в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [79]. В этих исследованиях у больных с неблагоприятными прогностическими факторами не отмечено никаких существенных различий результатов поддерживающей терапии и ОВГМ дозой 20 Гр. Некоторый клинически значимый эффект отмечен при подведении дозы 30 Гр (медиана 2,2 против 1,7 месяцев).

ОВГМ считается недостаточно эффективным при хорошем системном прогнозе. Про-

спективные и рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает ограниченный локальный контроль метастазов в головной мозг с полным или частичным ответом в 24-55 % случаев [79]. Так, например, при ОВГМ мозговых метастазов колоректального рака (КРР) (3 Гр x10) через 6 месяцев в 17 % случаев достигнут локальный контроль [56].

Применение фокусного излучения при стереотаксической радиохирургии (СРХ) на линейном ускорителе (ЛУ) позволило достичь совершенно иных по эффективности результатов. Воспроизводимый локальный контроль опухоли после СРХ показал возможность преодоления ряда ограничений фракционной радиотерапии (РТ). Это понимание значительно повлияло на рекомендации по лечению [51] и легло в основу принципов определения критериев лечения метастазов в головной мозг с точки зрения хирургической [20], радиотерапевтической [8] и радиохирургической [1, 52-55] технологий.

В частности, это относится к определению тактики лечения метастазов в головной мозг больших размеров. Так, в соответствии с выводами двух рандомизированных исследований [17, 52, 57], хирургическое удаление больших метастазов в головной мозг с клинически значимым масс-эффектом позволяет достичь значительного повышения общей и функционально независимой выживаемости по сравнению с использованием только фракционированной РТ. Односессия РХ в этих ситуациях, как правило, не рекомендуется в связи с повышенным риском развития отека с соответствующими побочными эффектами.

С практической точки зрения РХ все еще считается нестандартным методом лечения. Так, в течение 2000-2007 гг. в США СРХ проведена только 6,1 % из 7684 пациентов с метастазами немелкоклеточного рака лёгких

(НМКРЛ) в головной мозг. Доказано, что возможность СРХ в наибольшей степени определяется продолжительностью онкологического анамнеза, социально-экономическим статусом и поступлением больного в профильную клинику [3, 33, 71, 72].

Несколько наиболее значимых заявлений, определяющих роль РТ в лечении метастазов в головной мозг, были недавно сформулированы Американским обществом радиационной онкологии в виде следующей парадигмы:

использование фракционированного ОВГМ после хирургической резекции (ХР) церебральных метастазов не влияет на общую выживаемость или продолжительность функциональной независимости, однако улучшает локальный контроль как облученных метастазов, так и всего мозга [5, 8, 33]; для пациентов с хорошим прогнозом при наличии одного метастаза в головной мозг диаметром <3 см в качестве лечения могут быть рассмотрены как операция, так и РХ [34, 43, 52];

в ряде случаев лечение метастазов в головной мозг может осуществляться только с применением СРХ [49, 50, 54, 65-68, 72];

дополнение ОВГМ СРХ при множественных метастазах в головной мозг у пациентов с хорошим прогнозом улучшает показатель локального контроля обработанных очагов по сравнению с только одним ОВГМ [52, 53, 67, 68];

ОВГМ может использоваться в качестве метода лечения пациентов с множественными церебральными метастазами [79, 83].

Вопрос применения СРХ в качестве самостоятельного метода лечения либо дополнения к ОВГМ и полихимиотерапии остается дискуссионным. В первую очередь рассматриваются аспекты качества жизни пациентов. Так, два известных рандомизированных испытания показали, что отказ от ОВГМ после СРХ позволил снизить частоту и выраженность нейрокогнитивных нарушений у пациентов [41, 79].

Рандомизированное исследование RTOG 950831 продемонстрировало, что в течение 6 месяцев после сочетанного использования РХ и ОВГМ увеличивался индекс Карновского, уменьшалась частота назначения стероидных препаратов.

Контроль роста опухоли головного мозга, который чрезвычайно важен для неврологи-

ческого статуса пациента и качества его жизни, к сожалению, не всегда сопряжен с общей продолжительностью его жизни, поскольку исход лечения определяется течением системного заболевания [76, 79]. В этой ситуации химиотерапия вновь обретает важную роль, поскольку она, как правило, не предполагает прерывания одним сеансом РХ. К тому же недавние исследования убедительно продемонстрировали негативные последствия для пациентов, которых лечили только с помощью поддерживающей терапии, подчеркивая, таким образом, необходимость внедрения новых методов эффективного лечения метастазов в головной мозг [69].

Доказательством этого положения являются результаты еще нескольких рандомизированных исследований, которые показали, что общая выживаемость пациентов с множественными церебральными метастазами была относительно устойчивым показателем их локального контроля. Согласно данным недавнего исследования EORTC (Европейская организация исследований и лечения рака), общая выживаемость не отличается между группами больных, прошедших хирургию/РХ с ОВГМ или без нее, при медиане выживаемости 10,9 мес. и 10,7 мес., соответственно. ОВГМ, тем не менее, позволило уменьшить вероятность рецидива на начальных этапах для пациентов, прошедших СРХ с 31 до 19 % и с 59 до 27 % после операции (на 2 года) [16].

Преимущества сочетанного использования СРХ и ОВГМ продемонстрированы и рандомизированными исследованиями [41], в которых при сравнимой медиане выживаемости после ОВГМ+СРХ (7,5 мес.) и только СРХ (8,0 мес., $P=0,42$), в течение года частота рецидивов опухоли головного мозга составила 46,8 % в первой группе наблюдения и 76,4 % во второй ($P<0,001$). Актуальный локальный контроль опухоли в течение года составил 88,7 % после ОВГМ + СРХ и 72,5 % – после СРХ ($p=0,02$).

Среди пациентов с одиночными метастазами в головной мозг, подвергшихся полной хирургической резекции очагов и сочетанию ХР+ОВГМ, рецидив заболевания реже развивается в группе РТ (18 % против 70 %). Существенного различия между общей медианой выживания или периодом времени функциональной независимости больных в обеих группах не было [47].

Не столь оптимистичные результаты получены в другом перспективном рандомизированном исследовании [71]. Пациенты с 2-4 метастазами в головной мозг были рандомизированы согласно исходному методу контроля опухоли: только ОБГМ или ОБГМ в сочетании с РХ (гамма-нож). К сожалению, исследование было прекращено с возрастанием промежуточной оценки на 60 % при частоте возникновения локального рецидива 100 % в течение 1 года после самостоятельного ОБГМ. СРХ была дополнительно использована только в 8 % наблюдений, однако и при этом отмечена тенденция к росту медианы выживаемости в радиохирургической группе (11 против 7,5 месяцев).

Подавляющее большинство опубликованных научных данных отражает результаты подведения к церебральному метастатическому очагу всей РХ дозы в течение одного сеанса. Тем не менее, Американское общество терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американская ассоциация нейрохирургов (AANS) и Конгресс нейрохирургов (CNS), признавая такой подход наиболее эффективным, не исключают проведение СРХ в виде нескольких (до пяти) сессий [53, 54]. Одновременно подчеркивается необходимость научного обоснования клинической эквивалентности обоих подходов.

Одной из наиболее важных задач РТ является точность подведения необходимой дозы облучения к патологическому очагу. Принцип РХ подразумевает высокую концентрацию энергии в опухоли с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Технология «гамма-нож» достигает этого путем механической фокусировки около 200 источников излучения, что обеспечивает формирование определенного облученного объема в головном мозге [19, 30-32]. В стереотаксическом линейном ускорителе (ЛУ) пучок излучения формируется с помощью набора лепестков, обычно изготовленных из вольфрамового сплава, или многолепесткового коллиматора [18]. Положение каждого лепестка управляется компьютером в соответствии с геометрией облучаемого очага поражения. Кибер-нож состоит из небольшого ЛУ, встроенного в робот. Роботизированный манипулятор устройства направляет небольшие пучки излучения с разных углов, которые сходятся в опухоли. Фор-

мирование поля излучения достигается за счет большого количества различных траекторий. Необходимая точность целевой локализации требует стереотаксического МРТ или КТ исследования перед РХ и фиксации стереотаксической рамки (для ЛУ и гамма-ножа), или термопластической маски (для ЛУ).

Радиотерапевтический термин «предписанная доза» или «минимальная доза» определяет количество энергии, подведенное на **периметр** опухоли. Как правило, для СРХ метастазов в головной мозг используются дозы 18-25 Гр. При лечении на гамма-ноже это минимальная величина, которая обычно соответствует 50 % от максимальной использованной (50 % изодозы) при неоднородном распределении максимальной дозы в очаге в диапазоне 36-50 Гр.

В модели гамма-ножа «Perfection» механическая точность к радиационному изоцентру составляет 0,05 мм [30, 32]. Включая геометрическую погрешность данных нейровизуализирующих изображений, суммарная ошибка составляет $0,48 \pm 0,23$ мм. Для кибер-ножа идеальные динамические поля выравнивания, которые размещают для обнаружения и коррекции точности, по недавним расчетам составили 1,5 мм [35].

Во время лечения кибер-ножом пациент фиксируется рамкой, соответственно, точность обработки очага зависит от частоты рентгенологических измерений, контролирующей позицию и необходимых для компенсации произвольных движений пациента. При использовании техники на основе рамки, в том числе на гамма-ноже или ЛУ, точности легче достичь с помощью фантомов, так как движения пациента практически невозможны. Исследования фантомов со стереотаксической рамкой при облучении на ЛУ показали, что локализованная с помощью КТ цель может быть облучена с позиционной точностью 0,8 мм в любом направлении с уверенностью на 95 % [76,77].

Первые результаты стереотаксической односессионной СРХ церебральных метастазов были опубликованы в 1987 г. (стереотаксический ЛУ) и в 1989 г. (гамма-нож) [68]. С тех пор в мире было проведено более чем 200 000 сеансов РХ метастазов головного мозга, подавляющее большинство с использованием гамма-ножа. Широкий спектр ретроспективных и перспективных исследований результатов те-

рапии с применением гамма-ножа более чем 4800 больных с метастазами головного мозга продемонстрировал обеспечение последовательных и воспроизводимых результатов со средним уровнем локального контроля опухоли в пределах 84-97 % [28, 29].

При лечении с помощью стереотаксического ЛУ часто применяют более низкие максимальные дозы, по сравнению с гамма-ножом. При этом результаты лечения почти одинаковы [63]. Уровень локального контроля метастазов, обработанных с помощью ЛУ, достигает 85-91 %, при контроле опухоли через год – 69-81 % [67].

Известно мало публикаций, позволяющих объективно оценить результаты лечения метастазов в головной мозг с помощью кибер-ножа, поскольку технология относительно нова. Однако исследования последних лет доказали возможность достижения у этой категории пациентов аналогичного уровня локального контроля очагов [31].

В онкорadiологии явно не хватает систематических сравнений различных РХ технологий. Очевидна необходимость систематизации и детального анализа накопленной информации, касающейся: различий в уровне локального контроля; частоты и характера побочных эффектов лечения; целесообразности РХ в конкретных ситуациях. Основываясь же на имеющихся в настоящее время доказательствах, можно только предположить, что при использовании различных способов СРХ метастазов головного мозга клинические результаты будут аналогичны.

Многофакторный анализ показал, что меньшая вероятность прогрессирования церебрального метастатического процесса тесно сопряжена с более высокой РХ дозой. Локальный контроль выше для метастазов, обработанных минимальной дозой в 18 Гр или выше [76]. Аналогичные результаты получены при лечении на гамма-ноже [48], в соответствии с которыми минимальная доза в 18 Гр с наибольшей вероятностью обеспечила объемное уменьшение опухоли и перитуморального отека. Метастазы в головной мозг после СРХ, как правило, уменьшались постепенно, зона отека исчезала через несколько недель.

Важным объектом исследования является и эффективность СРХ при различных размерах церебральных метастазов. Объем патологиче-

ских очагов является основным ограничивающим фактором, поскольку пропорционально увеличивается и прилежащая зона облучаемого здорового мозга, что может привести к формированию локального отека вокруг мишени, как правило, через 6-9 месяцев после СРХ [26, 27]. Этот эффект чаще преходящий, но в ряде случаев может потребоваться гормональная терапия, реже хирургическое вмешательство. Побочные радиационные эффекты, как правило, наблюдаются при больших метастазах или неконформном лечении и являются редкостью при обработке очагов размером < 2,5 см [60, 81].

Особенно важным достижением СРХ, изменившим терапевтическую парадигму, следует считать эффективное лечение метастазов, которые обычно устойчивы к фракционированной дистанционной РТ, например, меланомы кожи (МК) или почечно-клеточного рака (ПКР) [19,48,54,60,63,64,66,84]. Анализ научных публикаций позволил выделить несколько кластеров, характеризующих достижения РТ метастазов головного мозга при опухолях различной гистологической принадлежности. Наибольшее число из них посвящено раку молочной железы (РМЖ). Сообщается, что фракционированное ОВГМ у таких пациентов позволяет достичь лишь ограниченного локального контроля с последующим развитием внутричерепной недостаточности (в среднем через 3-5 месяцев после облучения) [34]. А вот использование РХ даже в качестве поддерживающей терапии рецидива опухоли после ОВГМ позволило увеличить медиану выживаемости до 10,3-14,0 месяцев [68].

Результаты четырех ретроспективных исследований 599 больных с метастазами РМЖ после гамма-ножевой терапии продемонстрировали высокий уровень локального контроля опухоли – 90-94 % [Stereotactic radiosurgery as primary 253]. Прогноз для пациенток этой категории оказался несколько благоприятнее, чем при других гистотипах злокачественных новообразований, при медиане выживаемости от 10 до 16 месяцев [61]. Выживаемость больных классов I, II, и III согласно RPA (рекурсивный парциальный анализ) составила 34,9, 9,1 и 7,9 месяцев, соответственно [11,12].

В 2013 г. опубликованы результаты нескольких мульти-институциональных ретроспективных баз данных о 383 больных РМЖ,

доказывающие, что подтип опухоли также является важным прогностическим фактором. Так, медиана выживаемости при различных его подтипах может составлять 7,3, 10, 17,9, и 22,9 месяцев [50]. Аналогичным недавним исследованием 264 больных РМЖ с метастазами в мозг в клинике Кливленда, показано, что после РХ более благоприятный исход получен при HER2+ по сравнению с пациентами с HER2 (медиана выживаемости 31,3 против 14,1 мес., $p < 0,01$) [59].

Известно, что пациенты с полной регрессией первичной опухоли после комплексной терапии местно-распространенного НМКРЛ имеют высокий риск последующего развития метастазов в головной мозг, и этот показатель достигает 55 % [37]. По 5-летним оценкам выживаемость пациентов без метастазов в мозг для пациентов с плоскоклеточным и неплюскоклеточным раком составила 57 % и 34 %, соответственно [33]. Медиана выживаемости в подгруппе больных НМРЛ с мутациями рецептора эпидермального фактора роста, которые определяют уникальную чувствительность к EGFR ингибитору тирозинкиназы, оказывается почти вдвое выше (14,5 против 7,6 месяцев, $p = 0,09$) [81].

Уровень локального контроля после СРХ в целом был вполне последователен: между 81 % [11, 12], 85 %, [79] 94 % и 98 % [78]. Этот показатель различается в зависимости от объема опухоли (от 94 % для метастазов размером от 0,5 до 2 см и 85,7 % – для диаметра от 8 до 14 см) с лучшим результатом при минимальных дозах ≥ 18 Гр [77]. Медиана выживаемости пациентов с метастазами рака легких в головной мозг после СРХ находилась в пределах 9-18 месяцев [81]. Опубликованы данные о наблюдении средней выживаемости 1,5 года после СРХ гамма-ножом в сочетании с ОВГМ солитарных метастазов НМКРЛ в головной мозг у 78 % больных, что, тем не менее, не обеспечивало улучшение данного показателя в сравнении с самостоятельной РХ [43]. Такие факторы как более молодой возраст, удовлетворительное общее состояние больного, радикальная пульмонэктомия, отсутствие других системных метастазов и хирургическая резекция опухоли либо СРХ обеспечивали более продолжительную выживаемость. Причем, эффективность СРХ была практически одинаковой при метастазах в го-

ловной мозг как НМКРЛ, так и мелкоклеточного рака [5,30, 51].

По уровню локального контроля опухоли после ОВГМ церебральные метастазы злокачественной МК считаются радиорезистентными. Это ограничение, тем не менее, не распространяется на РХ. Результаты исследований свидетельствуют о воспроизводимости уровня локального контроля метастазов МК в головной мозг на уровне 73-90 % [36] и достижении долгосрочного локального контроля через 3 месяца в 98 % случаев [40]. Наблюдение 31 пациента с церебральными метастазами почечно-клеточного рака, меланомы и саркомы после СРХ с использованием ЛУ и гамма-ножа показало 68,8 %-й 6-месячный актуарный контроль опухоли [48]. Согласно данным публикаций, уровень локального контроля метастазов меланомы, обработанных ЛУ, составляет 72-84 % [45, 54]. В одном из сообщений было указано, что применение СРХ на ЛУ для лечения внутричерепных метастазов МК оказалось неожиданно малоэффективным. Речь идет о показателе локального контроля в течение года – 42,3 % для опухолей диаметром > 2 см и 75,2 % для очагов размером ≤ 2 см [46]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании 33 % пациентов получили недостаточно высокую предписанную дозу – менее 18 Гр.

Церебральные метастазы ПКР считаются невосприимчивыми к фракционированному ОВГМ (показатель выживаемости не более 3,0-4,4 мес.). Использование гамма-ножа напротив гарантирует локальный контроль на уровне 83-96 % [83] (медиана выживаемости в пределах 9,5-13 мес.) [66]. У пациентов I класса RPA этот показатель достигает 18-24 месяцев [84]. В результате РХ метастазов ПКР в головной мозг с использованием ЛУ локальный контроль составил 68-93 % [45]. Применение дополнительного ОВГМ не предотвратило развития новых отдаленных метастазов.

Одним из основных факторов прогноза эффективности СРХ радиорезистентных метастазов является групповая принадлежность к классу RPA. Так, у пациентов, у которых СРХ являлась первоначальным лечением, показатель выживаемости при I классе составил 14,5 месяцев, а при II и III классах – только около 5 месяцев [11, 12]. В комбинированной когорте больных с метастазами меланомы и ПКР ме-

диана выживаемости составила 23,5 месяца для пациентов I класса RPA и 10,5 месяцев для пациентов II и III классов [48]. Этот показатель достигал 22 месяцев в случаях с одиночными метастазами злокачественной меланомы в головной мозг при условии, что экстракраниальная болезнь была контролируемой применением иммунотерапии [42].

В случаях, когда первичной опухолью являлся колоректальный рак (КРР), уровень локального контроля церебральных метастазов после гамма-ножевой СРХ достигал 84-96 %. Дополнительное ОВГМ не оказало позитивного влияния на выживаемость больных и ЛК [22,80].

В тех клинических случаях, когда неврологические симптомы обусловлены масс эффектом очага больших размеров ($>8-10 \text{ см}^3$), метастаз, как правило, удаляется хирургическим путем. Ожидаемая средняя выживаемость при этом составляет 5,6-8,5 месяцев [43]. Такая тактика оправдана при удовлетворительном функциональном статусе больных и контролируемом системном заболевании [44]. С целью предупреждения локального послеоперационного рецидивирования опухолей (46-58 % пациентов) используется традиционная РТ [11].

В трех ретроспективных и одном проспективном рандомизированном исследовании [34, 48, 49] сравнивались эффективность гамма-ножевой РХ и открытой хирургии метастазов в головной мозг. Продемонстрированы практически равные результаты после РХ как самостоятельного метода лечения и после хирургической резекции, дополненной ОВГМ, в отношении выживания, неврологического статуса и частоты местных рецидивов [65]. Преимуществами СРХ признаны: более короткий срок пребывания в клинике, менее частое и кратковременное использование стероидов, относительно более низкий показатель токсичности [68].

В визуализации метастазов в головной мозг применяются самые разнообразные протоколы МРТ и КТ [2,9,58]. У большинства больных множественные очаги чаще не достигают большого размера и не влияют на общий неврологический статус при отсутствии локального масс-эффекта. В отличие от количества метастазов общий их объем оказывает более важное влияние на прогноз лечения [3, 5, 74,79].

В целом наиболее успешной признана тактика СРХ множественных церебральных образований в течение одной РХ сессии. Подавляющее число наблюдений свидетельствуют о высоком уровне локального контроля при ее использовании. К примеру, опубликованы результаты лечения гамма-ножом больных с 3-6 метастазами в головной мозг с гарантированным 2-х летним уровнем актуарного контроля в 74,3% [32].

Опубликованы результаты комбинированной серии 1508 последовательных наблюдений, демонстрирующих отсутствие различий в выживаемости между пациентами с 2-4 и 5-10 метастазами в головной мозг [31]. В более ранней серии из 521 пациентов, прошедших гамма-ножевую терапию, аналогичный результат в плане общей и неврологической выживаемости был получен у больных с несколькими (≤ 3) и множественными (4-10) очагами [3].

Количество метастазов в головной мозг не оказывает существенного влияния на выживаемость. В исследовании [79] пациенты, подвергшиеся гамма-ножевой РХ (323), были разделены на группы в зависимости от количества визуализируемых с помощью МРТ метастазов. Медиана выживаемости составила 10 месяцев в группах 1-5 очагов и 6-10 очагов; 13 месяцев – для 11-15 метастазов и 8 месяцев для пациентов с более чем 15 метастазами. Различия не были статистически значимыми.

Согласно [67], СРХ без ОВГМ обеспечивает медиану выживаемости 7,9 месяцев у больных с 1-4 метастазами в головной мозг ($n=548$) и 7 месяцев у пациентов с более чем 4 ($n=548$) метастазами ($p=0,01$)

Ряд других публикаций демонстрирует не столь успешные результаты СРХ при наличии более 3-7 церебральных метастазов [5], утверждая, что корреляции между количеством очагов и прогнозом для пациента не существует [12]. Известно и положение о том, что увеличение количества метастазов в головной мозг может быть только неблагоприятным фактором для длительного выживания при недоказанном достоверном влиянии на продолжительность жизни. Появляется все больше свидетельств в пользу ведущей прогностической роли таких составляющих, как гистотип первичного рака [6, 13] и состояние системного заболевания [7, 38, 70].

Обобщая вышеизложенное, следует подчеркнуть, что не существует единого мнения о возможности самостоятельного использования СРХ в лечении церебральных метастазов, особенно множественных и превышающих 2,5 см в диаметре. Сохраняется достаточно большое количество приверженцев ОВГМ.

Тем не менее, известно, что пациенты, прошедшие СРХ в течение 4-х месяцев после облучения, имеют значительно более низкий риск развития нейрокогнитивных расстройств по сравнению с больными, получившими терапию СРХ + ОВГМ [41]. Доказано, что фракционированное облучения головного мозга негативно влияет на качество жизни и вызывает когнитивную дисфункцию тотчас после начала РТ [37]. Подострое радиационное воздействие на функции памяти наблюдается, как после лечебного, так и после профилактического облучения головы [79]. Выводы по результатам этих исследований следует интерпретировать как доказательство I уровня в поддержку самостоятельного использования СРХ. В недавно опубликованных данных проспективного рандомизированного исследования EORTC [5] III фазы клинических испытаний (359 пациентов) показано, что проведение ОВГМ после ХР метастазов в головной мозг либо после СРХ негативно влияет на функции гиппокампа [82, 83], качество жизни и здоровье [71] больных.

Непосредственное сравнение эффективности СРХ и ОВГМ отражено в небольшом количестве публикаций. В одной из них утверждается, что уровень раннего и локального контроля после лечения на ЛУ 1-3 метастазов в головной мозг был выше у пациентов 1 и 2 классов РРА, в то время как общая выживаемость и отдаленный ЛК существенно не отличались от ОВГМ [38]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании [53] трех групп больных с церебральными метастазами злокачественных опухолей различных гистотипов сравнивались результаты технологий: СРХ, ОВГМ и СРХ+ОВГМ. Показатель локального контроля для ОВГМ составил только 62 %. Использование дополнительного ОВГМ у пациентов, подвергшихся СРХ, не существенно улучшило этот показатель (91 % против 87 %).

Американское общество радиологии и онкологии представило убедительное науч-

ное обоснование рекомендовать при благоприятном прогнозе заболевания протокол СРХ+ОВГМ больным с множественными церебральными метастазами <4 см в диаметре. Включение в программу лучевого лечения РХ позволило улучшить результаты лечения в целом и показатель общего контроля мозга по сравнению с ОВГМ, в частности [21]. В пользу этого утверждения свидетельствует и ряд публикаций, доказывающих, что СРХ может применяться для лечения локальных рецидивов или новых метастазов после ОВГМ [17, 61], а результаты терапии с использованием ЛУ вполне сопоставимыми с таковыми для гамма-ножа [31, 68].

До настоящего времени опубликованы единичные сообщения, в которых отражена оценка раннего ответа метастазов головного мозга на СРХ. Изучены закономерности достижения частичной ремиссии в течение первых 30 дней после СРХ у пациентов с метастазами в головной мозг НМКРЛ, РМЖ, МК и ПКР [23].

Раннему ответу после СРХ метастазов ПКР посвящено сообщение [25], в котором описаны ее результаты на протяжении первого месяца. Уменьшение размера метастаза не менее, чем на 75 % расценивалось как предиктор успешности лечения (медиана выживания достигала 18 месяцев против 9 при отсутствии аналогичного раннего ответа). На основании многофакторного анализа доказано, что единственным независимым прогностическим фактором для определения медианы выживания ($p=0,037$; отношение рисков =0,447; 95 % доверительный интервал, 0,209–0,953) был именно показатель раннего ответа на СРХ. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [24].

В статье [78] предиктором эффективности лечения метастазов в головной мозг признан ранний ответ метастазов на СРХ в течение 6-12 недель. Важным отличием этого исследования от ранее опубликованной работы [25] было включение в группу наблюдения опухолей различной морфологической принадлежности (не только относительно радиорезистентного ПКР). Авторы также доказали, что данные МРТ, выполненной через 6 или 12 недель после СРХ, обеспечивают получение наиболее объективной информации

о течении патологического процесса и оказывают непосредственное влияние на выбор тактики дальнейшего лечения больного.

Радиосенсибилизаторы (РС). Существует 3 основные модели радиосенсибилизирующего механизма действия электроакцепторных средств (гипоксических РС). Модель прямого действия, в рамках которой РС действует как ловушка электронов, возникающих в результате ионизации молекулы-мишени. Эта модель предполагает, что акцепция электронов РС конкурирует с нейтрализацией и увеличивает количество радикалов в макромолекулах. Вторая модель – фиксация радикалов, т. е. образование достаточно устойчивого комплекса РС – молекула ДНК. В этом случае РС непосредственно связывается с радикалами, возникающими в результате прямого или непрямого действия ионизирующей радиации. Процессы фиксации повреждений конкурируют с процессами репарации, приводящими к ликвидации повреждений, вызванных свободными радикалами. Результатом этого является увеличение количества необратимых повреждений, приводящих клетку к гибели. Как полагают, именно этот механизм является основным в реализации «кислородного эффекта». Третий возможный механизм влияния – связывание гидратированного электрона РС и препятствие локальной рекомбинации ОН и гидратированного электрона, что увеличивает концентрацию реакционно способных радикалов ОН.

До настоящего времени не выяснено, какой из приведенных механизмов действия наиболее вероятен в клетках опухоли. Очень велика вероятность, что эти процессы не исключают одновременного протекания и могут совместно формировать эффект действия того или иного препарата [4].

В научной литературе известно не так много статей, посвященных РТ метастазов в головной мозг с использованием метронидазола [4,39,57], хотя роль РС при РТ гипоксических опухолевых тканей известна давно [4,14]. К примеру, еще в 1994 г. [10] опубликованы данные ретроспективного анализа результатов РТ в сочетании с метронидазолом 717 больных с различными онкологическими заболеваниями. Препарат назначался в дозировке 2 г за 4 часа до сеанса РТ на протяжении 5 дней, в общей сложности в течение

6-7 недель. Отмечено улучшение ответа новообразований на РТ.

Напротив, в других более ранних работах о применении метронидазола при ОВГМ больных с церебральными метастазами отмечалось, что такое сочетание значимо не влияло на медиану выживаемости и контроль роста опухоли, а лишь вызывало ряд побочных явлений, в том числе тошноту и рвоту, из-за которых 10 % пациентов отказались от приема РС в ходе лечения [39]. Еще более негативные выводы содержит публикация 1984 г. [57]. Рандомизированное исследование в группе с применением только ОВГМ продемонстрировало среднюю выживаемость 14 недель, а в группе с ОВГМ + метронидазол – только 12 недель.

В отличие от предыдущих другие исследователи [74] при использовании мизинидазола при проведении ОВГМ в подгруппе пациентов с раком легких увеличили показатели медианы выживаемости с 3,7 до 5,5 месяцев. Аналогичные обнадеживающие результаты были получены в работе [24].

В фундаментальном рандомизированном исследовании 2009 г. [84] в большой группе пациентов (2013 больных с церебральными метастазами) изучались показатели средней выживаемости, локального и дистанционного контроля роста опухоли при ОВГМ и ОВГМ + РС (в том числе и метронидазол). Достоверных отличий выявлено не было, за исключением наблюдений с использованием мотексафина гадолиния.

Роль метронидазола в повышении эффективности СРХ детально не изучалась, несмотря на то, что РХ гипоксических опухолей очень значима и актуальна. Так, по данным [75] средняя выживаемость пациентов с наличием в метастатических очагах зон гипоксии и некроза после РХ составляет всего 5,4 месяцев (без гипоксически-некротического поражения – 7,2 мес.) ($p=0,03$). Аналогичные исследования проводились с другим представителем фармакологической группы 5-нитроимидазолов – ниморазолом. В работе отмечен значительный положительный эффект его использования при РТ опухолей головы и шеи [4]. Однако, также как и метронидазол, ниморазол (по данным мировой научной литературы) до сих пор не применялся при СРХ метастазов в головной мозг.

Литература

1. Голанов А.В. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования / А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4 (спецвыпуск 2). – С. 58-65.
2. Долгушин М. Б. Нейровизуализация метастазов злокачественных опухолей в головном мозге и оценке эффективности их лечения: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.12 / Михаил Борисович Долгушин; [Российский онкологический научный центр РАМН]. – Москва, 2013. – 123 с.
3. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs ≥ 5 tumors. Clinical article / Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. [et al.] // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 118, N 6. – P. 1258-1268.
4. A comparative investigation of nimorazole and misonidazole as hypoxic radiosensitizers in a C3H mammary carcinoma in vivo / J. Overgaard, M. Overgaard, O. S. Nielsen [et al.] // Br. J. Cancer. – 1982. – Vol. 46. – P. 904-911.
5. 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 / R. Soffietti, M. Kocher, U. M. Abacioglu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, N 1. – P. 65-72.
6. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis / J. S. Barnholtz-Sloan, C. Yu, A. E. Sloan [et al.] // Neuro Oncol. – 2012. – Vol. 14. – P. 910-918.
7. A nomogram for predicting distant brain failure in patients treated with gamma knife stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy / D. N. Ayala-Peacock, A. M. Peiffer, J. T. Lucas [et al.] // Neuro Oncol. – 2014. – Vol. 16, N 9. – P. 1283-1288.
8. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320 / P. W. Sperduto, M. Wang, H. I. Robins [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85. – P. 1312-1318.
9. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom / K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 267. – P. 201-211.
10. Acharya D. K. Role of metronidazole in radiation therapy (a review of 717 cancer cases) / D. K. Acharya // Indian J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 48, N 5. – P. 111-116.
11. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22,952–26,001 study / M. Kocher, R. Soffietti, U. Abacioglu [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 2. – P. 134-141.
12. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? / W. S. Chang, H. Y. Kim, J. W. Chang [et al.] // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 113, Suppl. – P. 73-78.
13. Best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors: development of improved decision aids / C. Nieder, J. Norum, A. Dalhaug [et al.] // Support. Care Cancer. – 2013. – Vol. 21, N 10. – P. 2671-2678.
14. Candidate biomarkers of extravascular extracellular space: q direct comparison of apparent diffusion coefficient and dynamic contrast-enhanced MRI imaging-derived measurement of the volume of the extravascular extracellular space in glioblastoma multiforme / S. J. Mills, C. Soh, C. J. Rose [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2010. – Vol. 31. – P. 549-553.
15. Clinical and economic outcomes of patients with brain metastases based on symptoms: an argument for routine brain screening of those treated with upfront radiosurgery / S. C. Lester, G. B. Taksler, J. G. Kuremsky [et al.] // Cancer. – 2014. – Vol. 120, N 3. – P. 433-441.
16. Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with metastatic brain tumors / A. L. Elaimy, A. R. Mackay, W. T. Lamoreaux [et al.] // World Neurosurg. – 2011. – Vol. 75. – P. 673-683.
17. Cobbs C. S. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / C. S. Cobbs, M. T. Linskey // J. Neurooncol. – 2010. – Vol. 96. – P. 85-96.

18. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases / D. Rades, J. D. Kueter, D. Hornung [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 2008. – Vol. 184, N 12. – P. 655-662.
19. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma / W. Hara, P. Tran, G. Li [et al.] // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 64, Suppl. 2. – A26-32.
20. Dai W. Optimization of background suppression for arterial spin labeling perfusion imaging / W. Dai, D. C. Alsop // *MAGMA.* – 2015. – Vol. 25. – P. 127-133.
21. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients / P. W. Sperduto, S. T. Chao, P. K. Sneed [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 77. – P. 655-661.
22. Dose escalation in patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from colorectal cancer / C. Heisterkamp, T. Haatanen, S. E. Schild [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 2012. – Vol. 186, N 2. – P. 70-75.
23. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. Clinical article / A. N. Da Silva, K. Nagayama, D. Schlesinger, J. P. Sheehan // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 110, N 3. – P. 547-552.
24. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation / G. Somoye, V. Harry, S. Semple [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2012. – Vol. 22, N 11. – P. 2319-2327.
25. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival / W. H. Kim, D. C. Kim, J. H. Han [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – P. 1749-1755.
26. Feldmeier J. J. Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update / J. J. Feldmeier // *Undersea Hyperb. Med.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1121-1139.
27. Fink J. Radiation necrosis: Relevance with respect to treatment of primary and secondary brain tumors / J. Fink, D. Born, M. C. Chamberlain // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2014. – Vol. 12. – P. 276-285.
28. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases / R. E. Wegner, J. E. Lee-man, P. Kabolizadeh [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 38, N 2. – P. 135-139.
29. Frameless imageguided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique / G. F. Woodworth, M. J. McGirt, A. Samdani [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 104. – P. 233-237.
30. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer / M. Motta, A. Del Vecchio, L. Attuati [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 4. – e463-e468.
31. Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study / T. Serizawa, M. Yamamoto, Y. Sato [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 113, Suppl. – P. 48-52.
32. Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival / B. S. Skeie, G. O. Skeie, P. O. Enger [et al.] // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 75, N 5-6. – P. 684-691.
33. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? / R. E. Langley, R. J. Stephens, M. Nankivell [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2013. – Vol. 25, N 3. – e23-30.
34. International practice survey on the management of brain metastases: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control / M. N. Tsao, D. Rades, A. Wirth [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2012. – Vol. 24, N 6. – e81-92.
35. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings / G. Duygulu, G. Y. Ovali, C. Calli [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 74, N 1. – P. 117-120.
36. Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content / I. Isiklar, N. E. Leeds, G. N. Fuller [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 165. – P. 1503-1512.

37. Larson Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain / A. M. Chen, T. M. Jahan, D. M. Jablons [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 109, N 8. – P. 1668–1675.
38. Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation / R. Engenhart, B. N. Kimmig, K. H. Hover [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 71. – P. 1353-1361.
39. Metronidazole in the treatment of metastatic brain tumors. Results of a controlled clinical trial / R. Aiken, J. M. Leavengood, J. H. Kim [et al.] // *J. Neurooncol.* – 1984. – Vol. 2, N 2. – P. 105-111.
40. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS) / W. E. Samlowski, G. A. Watson, M. Wang [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 1855-1862.
41. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone / H. Aoyama, M. Tago, N. Kato [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 68. – P. 1388-1395.
42. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial / E. L. Chang, J. S. Wefel, K. R. Hess [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, N 11. – P. 1037-1044.
43. Nieder C. Brain metastases research 2008–2012: systematic review of highly cited articles / C. Nieder, S. T. Astner, A. L. Grosu // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 107. – P. 1002-1008.
44. Nieder C. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review / C. Nieder, A. Grosu, L. Gaspar // *Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 155.
45. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery / R. L. Jensen, A. F. Shrieve, W. Samlowski, D. C. Shrieve // *Clin. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 55. – P. 150-159.
46. Outcome predictors of gamma knife surgery for melanoma brain metastases / D. N. Liew, H. Kano, D. Kondziolka [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 769-779.
47. Patchell R. A. The management of brain metastases / R. A. Patchell // *Cancer Treat. Rev.* – 2003. – Vol. 29. – P. 533-540.
48. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397) / R. Manon, A. O'Neill, J. Knisely [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 8870-8876.
49. Population-based outcomes of boost versus salvage radiosurgery for brain metastases after whole brain radiotherapy / F. Hsu, P. Kouhestani, S. Nguyen [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 128-131.
50. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases / A. Likhacheva, C. C. Pinnix, N. R. Parikh [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, N 3. – P. 656-661.
51. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC radiation oncology and lung cancer groups / B. J. Slotman, M. E. Mauer, A. Bottomley [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 1. – P. 78-84.
52. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases / A. Pirzkall, J. Debus, F. Lohr [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 3563-3569.
53. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis / E. Weltman, J. V. Salvajoli, R. A. Brandt [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 46. – P. 1155-1161.
54. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival / J. P. Knisely, J. B. Yu, J. Flanigan [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 117. – P. 227-233.
55. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil / T. Kamiryo, M. B. Lopes, N. F. Kassell [et al.] // *Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 49. – P. 409-415.
56. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline / M. N. Tsao, D. Rades, A. Wirth [et al.] // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 2, N 3. – P. 210-225.

57. Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment of metastatic cancer to brain / H. J. Eyre, J. D. Ohlsen, J. Frank [et al.] // *J. NeuroOncol.* – 1984. – Vol. 2. – P. 325-330.
58. Reddy K. MRI patterns of T1 enhancing radiation necrosis versus tumour recurrence in high-grade gliomas / K. Reddy, D. Westerly, C. Chen // *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 57. – P. 349-355.
59. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer / Z. Xu, N. F. Marko, S. T. Chao [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – e739-747.
60. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from post-treatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements / L. S. Hu, L. C. Baxter, K. A. Smith [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 552-558.
61. Scott C. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases / C. Scott, J. Suh, B. Stea // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 30, N 6. – P. 580-587.
62. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer / D. Kondziolka, H. Kano, G. L. Harrison [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 792-800.
63. Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases / N. F. Marko, L. Angelov, S. A. Toms [et al.] // *World Neurosurg.* – 2010. – Vol. 73, N 3. – P. 186-193.
64. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: Factors affecting local disease control and survival / Y. Mori, D. Kondziolka, J. C. Flickinger [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 42. – P. 581-589.
65. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis / G. Minniti, E. Clarke, G. Lanzetta [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 48.
66. Stereotactic radiosurgery for patients with —radioresistant brain metastases / P. D. Brown, C. A. Brown, B. E. Pollock [et al.] // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 62, Suppl. 2. – S790-S801.
67. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study / M. Yamamoto, T. Serizawa, T. Shuto [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 387-395.
68. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence / B. Lippitz, C. Lindquist, I. Paddick [et al.] // *Cancer Treatment Reviews.* – 2014. – Vol. 40. – P. 48-59.
69. Structural and functional effects of metastases in rat brain determined by multimodal MRI / S. Serres, C. J. Martin, M. Sarmiento Soto [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, N 4. – P. 885-896.
70. Suh J. H. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases / J. H. Suh // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1119-1127.
71. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases / Y. Y. Soon, I. W. Tham, K. H. Lim [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 3. – CD009454.
72. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis / A. K. Bindal, R. K. Bindal, K. R. Hess [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2015. – Vol. 84. – P. 748-754.
73. Tabouret E. Brain metastases epidemiology and biology / E. Tabouret, L. Bauchet, A. Carpentier // *Bull. Cancer.* – 2013. – Vol. 100. – P. 57-62.
74. The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery / J. D. Zindler, G. Rodrigues, C. J. Haasbeek [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 106, N 3. – P. 370-374.
75. The prognostic value of tumor necrosis in patients undergoing stereotactic radiosurgery of brain metastases / K. Martens, T. Meyners, D. Rades [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 162.
76. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / M. Ammirati, C. S. Cobbs, M. E. Linskey [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2010. – Vol. 96. – P. 85-96.
77. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / M. E.

Linskey, D. W. Andrews, A. L. Asher [et al.] // J. Neurooncol. – 2010. – Vol. 96, N 1. – P. 45-68.

78. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications / S. R. Sharpton, E. K. Oermann, D. T. Moore [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 74, N 1. – P. 9-15.

79. Tsao M. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases / M. Tsao, W. Xu, A. Sahgal // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – P. 2486-2493.

80. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability / D. M. Lambregts, G. L. Beets, M. Maas [et al.] // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21, N 12. – P. 2567-2574.

81. Use of stereotactic radiosurgery for brain metastases from non-small cell lung cancer in the United States / L. M. Halasz, J. C. Weeks, B. A. Neville [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85, N 2. – e109-e116.

82. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts / V. Prokic, N. Wiedenmann, F. Fels [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85, N 1. – P. 264-270.

83. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases / C. G. Patil, K. Pricola, S. K. Garg [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 6. – CD006121.

84. Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases / A. V. Gustavo, B. M. Gustavo, C. F. Ellen [et al.] // J. Exp. & Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 28. — P. 1.

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Б. Грязов

Примерно у 8-30 % больных раком любой локализации будут развиваться метастазы в головном мозге, которые и будут определять ведущие симптомы заболевания. Когда метастазы в головной мозг считались неоперабель-

ными и не подвергались лечению, медиана выживаемости составляла только 51 день.

Представлен обзор работ 2003-2015 гг. по результатам стереотаксической радиохирургии метастазов в головной мозг в сопоставлении с облучением всего головного мозга. По анализу работ 1982-1994 гг. обоснована необходимость использования радиосенсибилизатора метронидазола.

РАДИОХИРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ У ГОЛОВНИЙ МОЗОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.Б. Грязов

Приблизно у 8-30 % хворих на рак будь-якої локалізації будуть розвиватися метастази у головний мозок, які і визначатимуть провідні симптоми захворювання. Коли метастази в головний мозок вважалися неоперабельними і не піддавалися лікуванню, медіана виживаності становила лише 51 добу.

Представлений огляд робіт 2003-2015 рр. за результатами стереотаксичної радіохірургії метастазів у головний мозок в порівнянні з опроміненням всього головного мозку. За аналізом робіт 1982-1994 рр. обґрунтовано необхідність використання радіосенсибілізатора метронидазолу.

RADIOSURGICAL TREATMENT OF BRAIN METASTASES (LITERATURE REVIEW)

A.B. Gryazov

Brain metastases develop approximately in 8-30 % of cancer patients of any location. They will determine the leading symptoms of the disease. When brain metastases were considered inoperable and were not treated, the median survival was only 51 days.

The review of the works for 2003-2015 after the results of stereotactic radiosurgery of brain metastases in comparison with the brain irradiation is presented. The necessity of the radiosensitizer metronidazole application is substantiated after the analysis of the works for 1982-1994.