

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-18-32



# ОСЛОЖНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.С. Токарев<sup>1,2</sup>, В.А. Рак<sup>2</sup>, И.А. Терехин<sup>2</sup>, М.В. Незнанова<sup>2</sup>, О.Л. Евдокимова<sup>2</sup>, В.Н. Степанов<sup>2</sup>, П.А. Макеев<sup>3</sup>, О.А. Викторова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Департамент здравоохранения города Москвы; Россия, 127006 Москва, Оружейный пер., 43;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129010 Москва, Б. Сухаревская пл., 3;

<sup>3</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115184 Москва, Большая Татарская ул., 30

**Контакты:** Мария Викторовна Незнанова [mashaneznanova@inbox.ru](mailto:mashaneznanova@inbox.ru)

**Цель исследования** – анализ осложнений стереотаксического радиохирургического лечения различных заболеваний головного мозга на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов радиохирургического лечения 3148 пациентов, из них пациенты с метастазами – 1621 (51,5 %), менингиомами – 732 (23,3 %), невриномами – 359 (11,4 %), артериовенозными мальформациями – 71 (2,3 %), каверномами – 118 (3,7 %), нейроэпителиальными опухолями – 114 (3,6 %), аденомами гипофиза – 46 (1,5 %), функциональными заболеваниями – 54 (1,7 %), с другими заболеваниями – 33 (1 %).

Для постановки диагнозов проводили неврологический осмотр, использовали данные магнитно-резонансной и компьютерной томографии, а также позитронно-эмиссионной томографии.

Тяжесть лучевых осложнений оценена по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

**Результаты.** Из всех пациентов, которым было проведено стереотаксическое радиохирургическое лечение, у 96 пациентов было выявлено 97 различных осложнений. Среди неспецифических осложнений преобладали радионекроз ( $n = 43$ ) и перифокальный отек ( $n = 38$ ), реже встречались алопеция ( $n = 3$ ) и учащение эпилептических приступов ( $n = 3$ ). Специфических осложнений было меньше: неокклюзионная гидроцефалия развилась у 3 пациентов, поражение черепно-мозговых нервов – у 6 пациентов и эндокринные нарушения – у 1 пациента. Общий процент радиационно-индуцированных осложнений составил 3,08 %.

**Заключение.** На основе анализа данных, полученных в нашем центре, мы определили, что стереотаксическая радиохирургия является безопасным методом лечения различных заболеваний головного мозга с низким процентом развития послеоперационных осложнений. Частота развития осложнений не превысила процент осложнений по данным мировой и отечественной литературы.

**Ключевые слова:** стереотаксическая радиохирургия, радиационный некроз, метастазы, менингиомы, невриномы

**Для цитирования:** Токарев А.С., Рак В.А., Терехин И.А. и др. Осложнения стереотаксического радиохирургического лечения заболеваний головного мозга. Нейрохирургия 2021;23(4):18–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-18-32.

## Complications after stereotactic radiosurgery in patients with brain disorders

A.S. Tokarev<sup>1,2</sup>, V.A. Rak<sup>2</sup>, I.A. Terekhin<sup>2</sup>, M.V. Neznanova<sup>2</sup>, O.L. Evdokimova<sup>2</sup>, V.N. Stepanov<sup>2</sup>, P.A. Makeev<sup>3</sup>, O.A. Viktorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheyniy Per., Moscow 127006, Russia;

<sup>2</sup> N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad, Moscow 129010, Russia;

<sup>3</sup> Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184, Russia

**Contacts:** Mariya Viktorovna Neznanova [mashaneznanova@inbox.ru](mailto:mashaneznanova@inbox.ru)

**Objective:** to analyze complications after stereotactic radiosurgery for various diseases performed using the Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion.

**Materials and methods.** This retrospective study of stereotactic radiosurgery outcomes included 3,148 patients with different brain lesions, including 1,621 individuals with metastases (51.5 %), 732 with meningiomas (23.3 %), 359 with neurinomas (11.4 %), 71 with arteriovenous malformations (2.3 %), 118 with cavernomas (3.7 %), 114 with neuroepithelial tumors (3.6 %), 46 with pituitary adenomas (1.5 %), 54 with functional diseases (1.7 %), and 33 with other diseases (1 %).

The diagnosis was based on the results of neurological examination, magnetic resonance imaging, computed tomography, and positron emission tomography.

The severity of radiation complications was evaluated using the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale.

**Results.** Among all patients who underwent stereotactic radiosurgery, 96 individuals developed 97 different complications. The most common complications included radionecrosis ( $n = 43$ ) and perifocal edema ( $n = 38$ ). Alopecia ( $n = 3$ ) and increased frequency of epileptic seizures ( $n = 3$ ) were less common. We observed very few specific complications, such as non-obstructive hydrocephalus ( $n = 3$ ), cranial nerve lesions ( $n = 3$ ), and endocrine disorders ( $n = 1$ ). The total rate of radiation-induced complications was 3.08 %.

**Conclusion.** Our findings suggest that stereotactic radiosurgery is a safe treatment for various brain diseases and is characterized by a low rate of postoperative complications. The incidence of postoperative complications in this study did not exceed that reported in Russian and foreign literature.

**Key words:** stereotactic radiosurgery, radiation necrosis, metastases, meningioma, neurinoma

**For citation:** Tokarev A.S., Rak V.A., Terekhin I.A. et al. Complications after stereotactic radiosurgery in patients with brain disorders. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(4):18–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-18-32.

## ВВЕДЕНИЕ

Стереотаксическую радиохирургию (СРХ) используют при широком спектре заболеваний головного мозга, а именно: метастатическом поражении головного мозга, глиомах высокой степени злокачественности, менингиомах и невриномах, кавернозных ангиомах, артериовенозных мальформациях, функциональных нарушениях, таких как тригеминальная невралгия, паркинсонизм, эпилепсия, при заболеваниях глаз и т.д. [1].

Наряду с большим количеством преимуществ СРХ вероятность развития осложнений все же существует, хотя и незначительная. К наиболее серьезным из них относят радиационно-индуцированные повреждения. В зависимости от сроков развития их делят на острые (несколько дней или недель после облучения), ранние (1–6 мес) и поздние (>6 мес). Острые и ранние реакции характерны для тканей с высокой пролиферативной активностью. Такие реакции, как правило, обратимы и проходят самостоятельно, без какого-либо лечения. Отсроченные реакции развиваются в тканях с медленной пролиферативной активностью, таких как вещество головного мозга. Изменения, возникающие при этом, связаны с повреждением эндотелия сосудов, демиелинизацией и в конечном итоге развитием радионекроза (РН). Отрицательной чертой поздних реакций является то, что они трудно поддаются терапии, а в ряде случаев могут быть необратимыми [2]. В нашем исследовании мы провели оценку частоты возникновения осложнений за 4 года работы центра радиохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и разделили все осложнения на 2 категории: 1) неспецифические: РН, перифокальный отек, алоpecia, уча-

щение эпилептических приступов; 2) специфические: неокклюзионная гидроцефалия, поражение черепно-мозговых нервов, эндокринные нарушения.

**Цель работы** – анализ осложнений стереотаксического радиохирургического лечения различных заболеваний головного мозга на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion, сравнение полученных результатов с данными мировой практики.

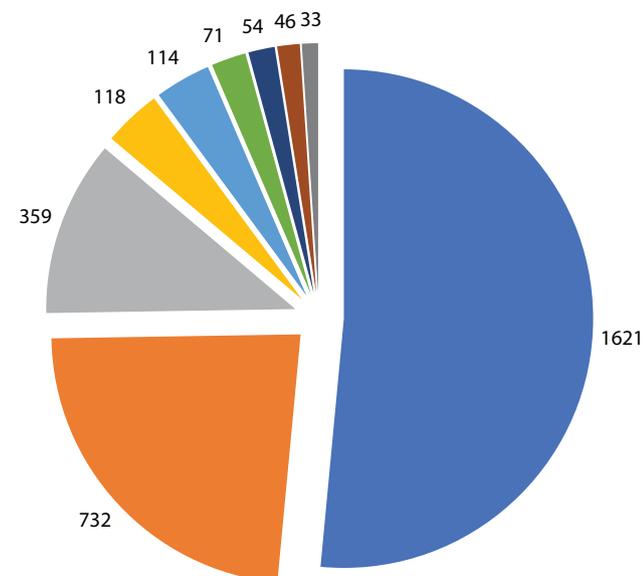
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 3148 пациентов с различными заболеваниями головного мозга, которые получили стереотаксическое радиохирургическое лечение на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion в период с февраля 2016 по июнь 2020 г. (рис. 1).

Пациенты были поделены на разные группы: с метастазами ( $n = 1621$ ; 51,5 %), менингиомами ( $n = 732$ ; 23,3 %), невриномами ( $n = 359$ ; 11,4 %), артериовенозными мальформациями ( $n = 71$ ; 2,3 %), каверномами ( $n = 118$ ; 3,7 %), нейроэпителиальными опухолями ( $n = 114$ ; 3,6 %), аденомами гипофиза ( $n = 46$ ; 1,5 %), функциональными заболеваниями ( $n = 54$ ; 1,7 %) и другими заболеваниями ( $n = 33$ ; 1 %).

Все выявленные осложнения были разделены на неспецифические, которые отражали реакцию здоровых тканей на облучение во всех ее проявлениях, таких как РН, перифокальный отек, алоpecia, учащение эпилептических приступов, и специфические: поражения конкретных систем либо процессы, связанные с конкретными типами опухолей, например развитие неокклюзионной гидроцефалии при невриномах (табл. 1).

Для постановки диагнозов использовали неврологический осмотр, данные магнитно-резонансной



- Метаастазы (51 %) / Metastases (51 %);
- Менингиомы (23 %) / Meningiomas (23 %);
- Невриномы (11 %) / Neurinomas (11 %);
- Каверномы (4 %) / Cavernomas (4 %);
- Нейроэпителиальные опухоли (4 %) / Neuroepithelial tumors (4 %);
- Артериовенозная мальформация (2 %) / Arteriovenous malformations (2 %);
- Функциональные заболевания (2 %) / Functional disorders (2 %);
- Аденомы гипофиза (1 %) / Pituitary adenomas (1 %);
- Другие нозологические формы (1 %) / Other (1 %)

**Рис. 1.** Распределение пациентов, получивших радиохирургическое лечение с марта 2016 г. по июнь 2020 г., по нозологической форме

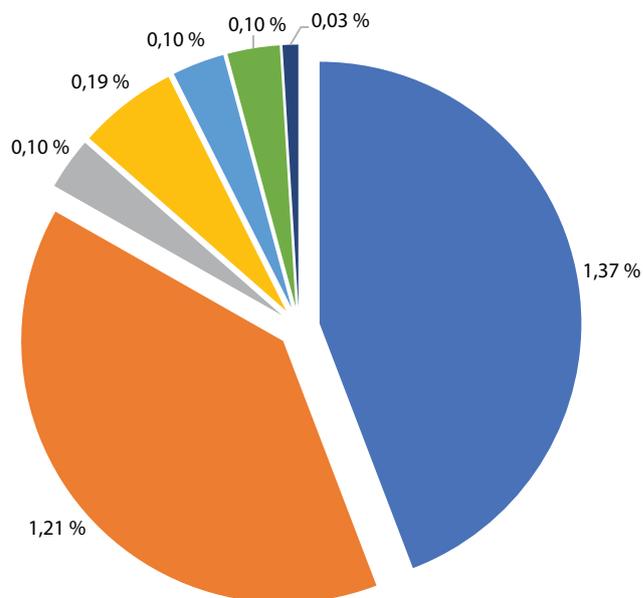
Fig. 1. Distribution of patients who underwent radiosurgery between March 2016 and June 2020 by their disease nosology

(МРТ) и компьютерной (КТ), а также позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратами: фтор-18-фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -FDG), углерод-11-метионин ( $^{11}\text{C}$ -MET) и фтор-18-фторэтил-тирозин ( $^{18}\text{F}$ -FET).

Тяжесть лучевых осложнений была оценена по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Оценка статуса больного по шкале ECOG представлена в табл. 2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 3148 пациентов, которым была проведена СРХ, у 96 пациентов было выявлено 97 различных осложнений. Среди неспецифических осложнений преобладали РН ( $n = 43$ ) и перифокальный отек ( $n = 38$ ), существенно реже встречались алопеция ( $n = 3$ ) и учащение эпилептических приступов ( $n = 3$ ). Специфических осложнений было меньше, так, неокклюзионная гидроцефалия развилась у 3 пациентов, поражение черепно-мозговых нервов – у 6 пациентов и эндокринные нарушения – у 1 пациента (рис. 2).



- Радионекроз (1,37 %) / Radionecrosis (1.37 %);
- Перифокальный отек (1,21 %) / Perifocal edema (1.21 %);
- Неокклюзионная гидроцефалия (0,10 %) / Non-obstructive hydrocephalus (0.10 %);
- Поражение черепно-мозговых нервов (0,19 %) / Cranial nerve lesions (0.19 %);
- Алопеция (0,10 %) / Alopecia (0.10 %);
- Учащение эпилептических приступов (0,10 %) / Increased frequency of epileptic seizures (0.10 %);
- Эндокринные нарушения (0,03 %) / Endocrine disorders (0.03 %)

**Рис. 2.** Осложнения, развившиеся после стереотаксического радиохирургического лечения на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion

Fig. 2. Complications after stereotactic radiosurgery performed using the Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion

## Радионекроз

В структуре пациентов с перифокальным РН были больные с метастатическими поражениями ( $n = 27$ ), менингиомами ( $n = 6$ ), артериовенозными мальформациями ( $n = 5$ ), кавернозными ангиомами ( $n = 3$ ) и нейроэпителиальными опухолями ( $n = 2$ ). Медиана времени развития данного осложнения составила 7 мес.

По тяжести лучевого поражения головного мозга пациенты были разделены на следующие группы: ECOG 0–7 (16,3 %), 1–20 (46,5 %), 2–13 (30,2 %), 3–3 (7 %).

У 9 (21 %) пациентов РН был подтвержден методом позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с радиофармпрепаратами  $^{11}\text{C}$ -MET,  $^{18}\text{F}$ -FET,  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Для лечения данного осложнения использовали глюкокортикостероиды (ГКС) (дексаметазон, преднизолон). В случае недостаточной эффективности глюкокортикостероидов применяли гипербарическую

Таблица 1. Осложнения после СРХ в зависимости от нозологии

Table 1. Complications after stereotactic radiosurgery depending on the disease nosology

Осложнение Complication	Общее кол-во Total number	Нозология Nosology	Кол-во, n (%) Number, n (%)	Медиана объема, см <sup>3</sup> Median volume, cm <sup>3</sup>	Медиана дозы, Гр Median dose, Gy	Медиана времени, мес Median time, months
Радионекроз Radionecrosis	43	Метастазы Metastases	27 (62,8)	5,93	18	6,5
		Менингиомы Meningiomas	6 (13,9)	8,215	13	6,75
		Артериовенозные мальформации Arteriovenous malformations	5 (11,6)	0,97	21	10
		Нейроэпителиальные опухоли Neuroepithelial tumors	2 (4,7)	3,435	17	11,5
		Кавернозные ангиомы Cavernous angiomas	3 (7)	1,17	13	9
Перифокальный отек Perifocal edema	38	Метастазы Metastases	25 (65,8)	4,08	18	3
		Менингиомы Meningiomas	9 (23,7)	7,48	13	6
		Невриномы Neurinomas	3 (7,9)	6,04	12	5,5
		Артериовенозные мальформации Arteriovenous malformations	1 (2,6)	8,56	16	10,5
Гидроцефалия Hydrocephalus	3	Невриномы Neurinomas	2 (66,7)	15,13	12	7,5
		Метастазы Metastases	1 (33,3)	7,93 (общий объем облученных очагов) (total volume of irradiated lesions)	12 (доза на каждый очаг) (dose per each lesion)	0,5
Поражение черепно-мозговых нервов Lesions to the cranial nerves	6	Вестибулярная шваннома (гемифасциальный спазм) Vestibular schwannoma (hemifacial spasm)	4 (66,7)	0,4730	12	10
		Менингиома Meningioma	1 (16,7)	5,3	13 (подаваемая доза) (dose given)	7
		Невралгия тройничного нерва Trigeminal neuralgia	1 (16,7)	В данном случае объем не измеряется Volume is not measured in this case	90 (подаваемая доза) (dose given)	5,5
Алопеция Alopecia	3	Метастазы Metastases	3	9,35	18	2
Учащение эпилептических приступов Increased frequency of epileptic seizures	3	Менингиомы Meningiomas	2 (66,7)	3,14	13	1,7
		Ганглиоглиома Ganglioglioma	1 (33,3)	5,51	21 (подаваемая доза) (dose given)	1
Эндокринные нарушения (несахарный диабет) Endocrine disorders (diabetes insipidus)	1	Метастазы Metastases	1	11,56	7 (подаваемая доза) (dose given)	0,5

Таблица 2. Оценка статуса больного по шкале ECOG

Table 2. ECOG performance status

Оцен-ка Grade	Двигательная активность пациента The patient's motor activity
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания The patient is fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу The patient is restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e. g., light house work, office work
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении The patient is ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50 % of waking hours
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования The patient is capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50 % of waking hours
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели The patient is completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair

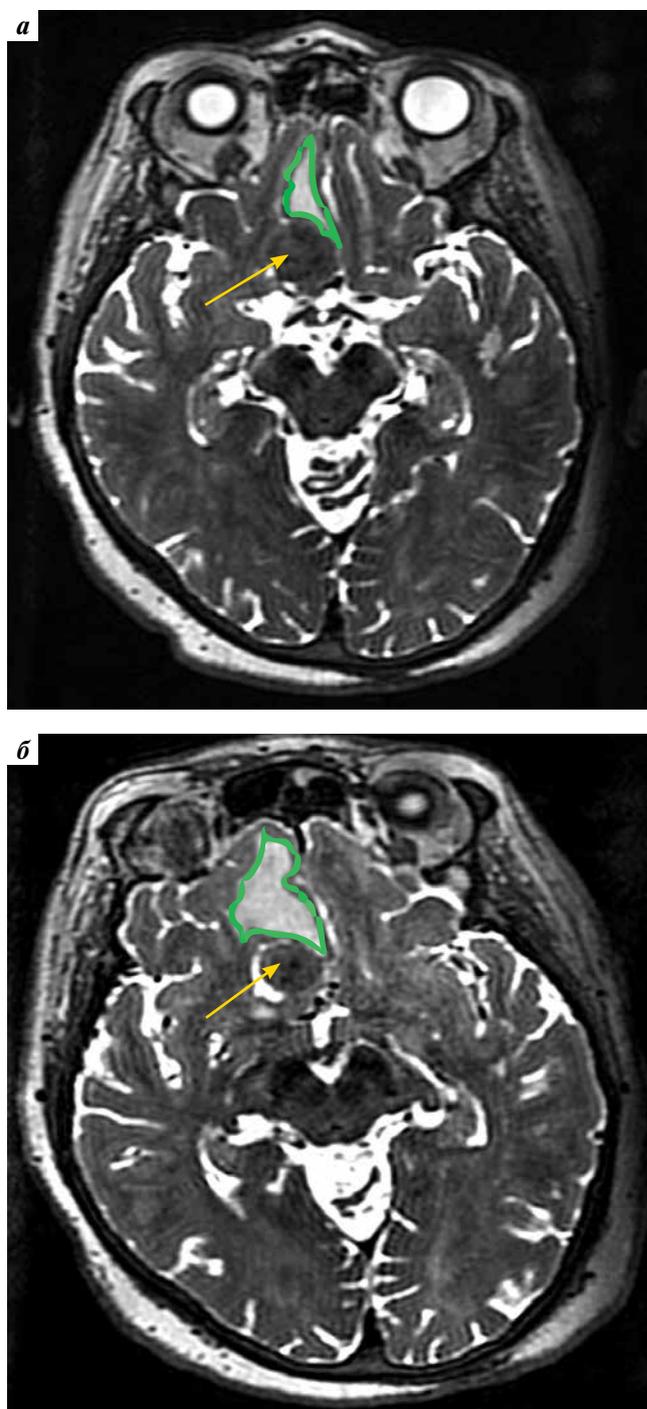
оксигенацию (ГБО) у 11,6 % пациентов и моноклональные медицинские иммунобиологические препараты-антитела (бевацизумаб) у 2,3 % пациентов. У всех пациентов в динамике достигнут локальный контроль над лучевым поражением в виде уменьшения зоны перифокального РН.

#### Перифокальный отек

У 38 пациентов после радиохирургического лечения выявлен перифокальный отек мозга. Он превалировал у пациентов с метастазами в головном мозге ( $n = 25$ ) и менигиомами ( $n = 9$ ), гораздо реже отек был обнаружен при невриномах ( $n = 3$ ) и только у 1 пациента с артериовенозной мальформацией. Медиана времени развития этого осложнения составила 5,5 мес. Клинический пример увеличения перифокального отека вещества головного мозга после радиохирургического лечения представлен на рис. 3.

По тяжести лучевого поражения головного мозга пациенты разделены на следующие группы: ECOG 0–11 (28,9 %), 1–13 (34,2 %), 2–12 (31,6 %), 3–2 (5,3 %).

Для лечения развившегося осложнения применяли ГКС (дексаметазон, преднизолон). В случае неэффективности назначали сеансы ГБО (26,3 %). На фоне проводимой терапии у пациентов отмечали регресс зоны перифокального отека.



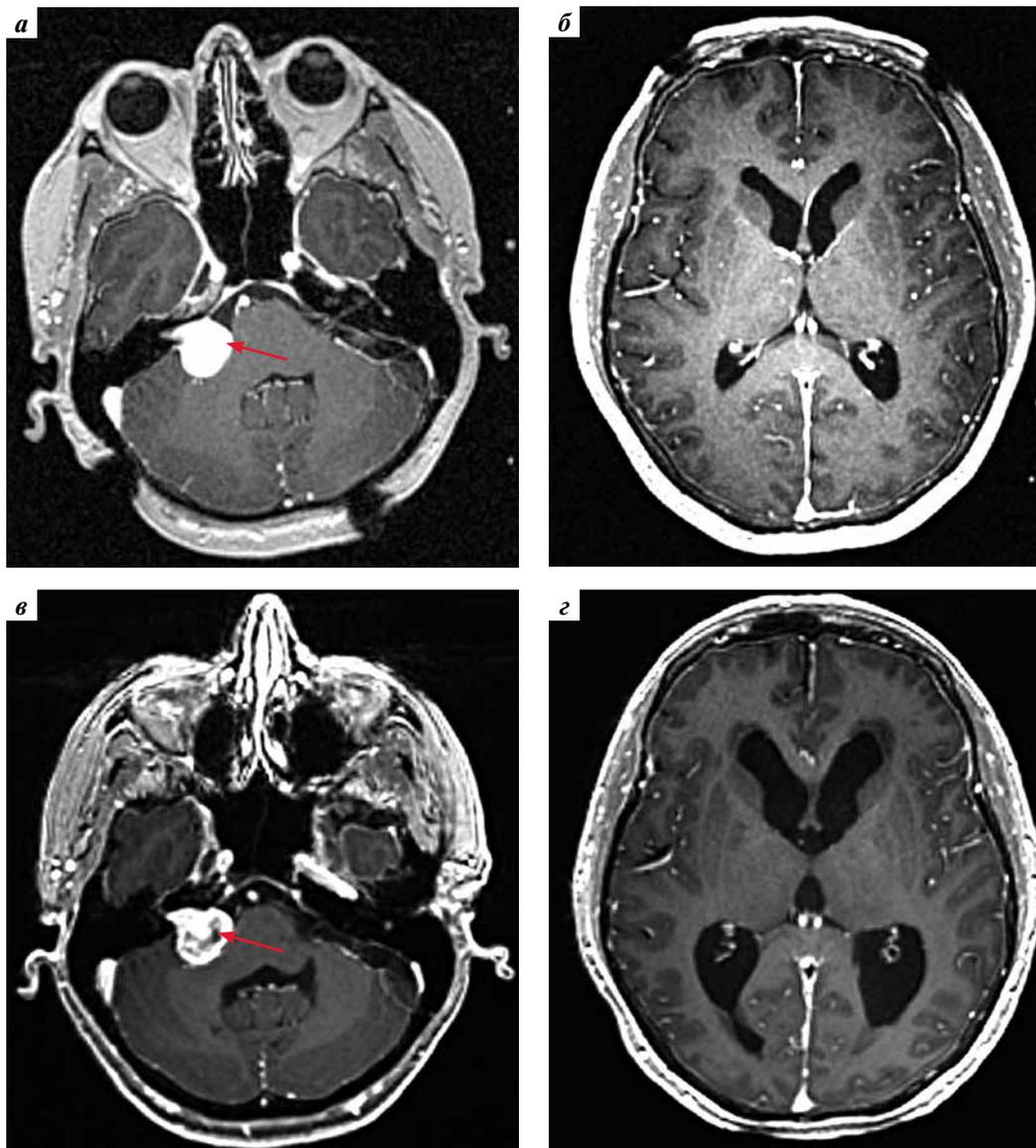
**Рис. 3.** Перифокальный отек у пациента с менингиомой правой лобной области: аксиальные срезы в режиме T2, полученные в день радиохирургического лечения (а); аксиальные срезы в режиме T2, полученные через 3 мес после радиохирургического лечения (б). В правой лобной области, в передней черепной ямке, определяется внемозговое объемное образование, гипоинтенсивное на T2-взвешенном изображении (желтая стрелка), в перифокальном веществе головного мозга определяется зона отека (зеленый контур)

**Fig. 3.** Perifocal edema in a patient with meningioma of the right frontal area: axial T2-weighted scans obtained on the day of radiosurgery (a); axial T2-weighted scans obtained 3 months following radiosurgery (b); an extracerebral T2-hypointense formation (yellow arrow) is visualized in the right frontal area, in the anterior cranial fossa; a site of edema (green contour) is visualized in the perifocal area of the brain

**Неокклюзионная гидроцефалия**

Развитие неокклюзионной гидроцефалии вследствие радиохирургического лечения является специфическим осложнением, характерным преимущественно для неврином [3]. При контрольном осмотре открытая гидроцефалия появилась у 3 пациентов, из них у 2 па-

циентов с невриномами и у 1 пациента с метастатическим поражением головного мозга. Медиана времени развития этого осложнения составила 5,5 мес. Пример развития неокклюзионной гидроцефалии у пациента с невриномой, развившейся через 6 мес после радиохирургического лечения, представлен на рис. 4.



**Рис. 4.** Гидроцефалия у пациента с невриномой правого мостомозжечкового угла, развившаяся после радиохирургического лечения: аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR после внутривенного контрастного усиления на уровне мостомозжечковых углов (а); аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR после внутривенного контрастного усиления, полученные в день радиохирургического лечения (ВКК2 = 17 %) (б); аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR после внутривенного контрастного усиления на уровне мостомозжечковых углов (в); аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR после внутривенного контрастного усиления, полученные через 6 мес после радиохирургического лечения (ВКК2 = 27 %) (г). В правом мостомозжечковом углу определяется внемозговое объемное образование, активно накапливающее контрастный препарат (стрелка). Через 6 мес после радиохирургического лечения определяются изменения структуры образования за счет постлучевых изменений и развитие неокклюзионной гидроцефалии

**Fig. 4.** Hydrocephalus in a patient with neurinoma of the right cerebellopontine angle developed after radiosurgery: axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images at the level of cerebellopontine angles (a); axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images obtained on the day of radiosurgery (ventriculo-cranial ratio 2 = 17 %) (b); axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images at the level of cerebellopontine angles (c); axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images obtained 6 months following radiosurgery (ventriculo-cranial ratio 2 = 27 %) (d). An extracerebral formation actively accumulating contrast agent (arrow) is visualized in the right cerebellopontine angle. Six months following radiosurgery, there are some alterations in the structure of this formation associated with post-radiation changes and non-obstructive hydrocephalus

С целью предотвращения дальнейшего нарастания гидроцефалии, учитывая возникновение триады Хакима–Адамса, 2 пациентам было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование, после которого наступил полный регресс клинической симптоматики.

### **Поражение черепно-мозговых нервов**

Поражения черепно-мозговых нервов обнаружены у 6 пациентов после СРХ. Гемифациальный спазм появился у пациентов с невриномами преддверно-улитковых нервов. У 2 (33 %) из них выявлено поражение промежуточного нерва. Гемифациальный спазм также появился у 1 пациента с менингиомой задней поверхности пирамиды левой височной кости. Лучевое поражение тройничного нерва развилось у 1 пациента с тригеминальной невралгией, проявившееся дизестезией.

Для лечения поражения черепно-мозговых нервов применяли ГКС, препараты группы ингибиторов холинэстеразы и нейролептики. При неврите лицевого нерва применяли ГКС, препараты группы ингибиторов холинэстеразы, витамины группы В, а также ГБО. При лицевом гемифасциальном спазме были назначены противосудорожные препараты (карбамазепин). У 2 пациентов после проведенной терапии отмечался полный регресс неврологических проявлений, а у остальных 4 – частичный.

### **Алопеция**

Все случаи алопеции развились у 3 пациентов после СРХ метастатических поражений головного мозга. Полученная максимальная доза на кожные покровы для каждого пациента составила 5,2–10 Гр, что в среднем больше, чем у остальных пациентов. Алопеция не сопровождалась признаками поражения кожных покровов (эритема, изъязвление и т. п.). Спустя 6–18 мес волосяной покров восстановился.

### **Учащение эпилептических приступов**

После облучения у 2 пациентов участились эпилептические приступы и у 1 больного приступ развился впервые. Это были пациенты с менингиомами и ганглиоглиомой соответственно.

У больных с учащением эпилептических приступов по данным МРТ был выявлен перифокальный отек, у пациентов с первично развившимся эпилептическим приступом изменений в зоне облучения не выявлено.

Для лечения развившихся осложнений пациентам были назначены ГКС (дексаметазон), на фоне чего отмечена положительная динамика в виде уменьшения зоны перифокального отека. Ганглиоглиома впоследствии была удалена.

### **Эндокринные нарушения**

У 1 пациента после проведенного стереотаксического радиохирургического лечения метастаза хиазмально-селлярной области объемом 11,56 см<sup>3</sup>, распространившегося на структуры промежуточного и среднего мозга, а также хиазму и стебель гипофиза, через 14 дней развился вторичный несахарный диабет (появились жалобы на жажду, увеличение диуреза). Больному был назначен препарат – аналог вазопрессина. На фоне его приема был достигнут положительный эффект, явления вторичного несахарного диабета регрессировали. Нарушений функций передней доли гипофиза не выявлено.

Сравнение с данными литературы бывает затруднено в связи с тем, что часть авторов включает в анализ все осложнения, в том числе имеющие только нейрорадиологические проявления, без наличия клинической картины, а часть авторов указывает только симптоматические осложнения. Таким образом, частота выявляемых осложнений часто зависит от метода диагностики. В работе L.S. Chin и соавт., в которой подтверждение диагноза было основано на результатах гистологического исследования или динамического наблюдения, риск РН после лечения на аппарате «Гамма-нож» составил 7 %; при этом в исследованиях G. Minniti и соавт., в которых диагноз выставляли только по результатам анатомической визуализации, частота возникновения РН составила 24 % [4–6]. В Клинике Кливленда (Cleveland Clinic) частота развития РН после СРХ по результатам нейровизуализации составила 5,7 % [7]. Сравнение общей частоты развития различных осложнений при наиболее часто встречающихся нозологиях, таких как метастазы, невриномы и менингиомы, полученное в нашем центре, с данными различных авторов представлено в табл. 3 [5, 7–19].

### **СРАВНЕНИЕ С ДАННЫМИ ЛИТЕРАТУРЫ**

Сравнение с данными литературы бывает затруднено в связи с тем, что часть авторов включает в анализ все осложнения, в том числе имеющие только нейрорадиологические проявления, без наличия клинической картины, а часть авторов указывает только симптоматические осложнения. Таким образом, частота выявляемых осложнений часто зависит от метода диагностики. В работе L.S. Chin и соавт., в которой подтверждение диагноза было основано на результатах гистологического исследования или динамического наблюдения, риск РН после лечения на аппарате «Гамма-нож» составил 7 %; при этом в исследованиях G. Minniti и соавт., в которых диагноз выставляли только по результатам анатомической визуализации, частота возникновения РН составила 24 % [4–6]. В Клинике Кливленда (Cleveland Clinic) частота развития РН после СРХ по результатам нейровизуализации составила 5,7 % [7]. Сравнение общей частоты развития различных осложнений при наиболее часто встречающихся нозологиях, таких как метастазы, невриномы и менингиомы, полученное в нашем центре, с данными различных авторов представлено в табл. 3 [5, 7–19].

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Патогенез радионекроза и перифокального отека**

Механизмы, лежащие в основе развития радиационно-индуцированных поражений в головном мозге, сложны и до конца не изучены [20].

Постлучевые изменения являются результатом как прямого, так и опосредованного воздействия ионизирующего излучения на разные структуры центральной нервной системы: ДНК, капилляры, элементы нейроглии (олигодендроциты, астроциты, микроглиальные клетки) [21].

При облучении патологической мишени в головном мозге частицы ионизирующего излучения вызывают радиолит клеточной воды с образованием активных форм кислорода. Последние приводят к одноцепочечным и двуцепочечным разрывам сахаро-фосфатных остовов и впоследствии – к повреждению ДНК. На этом фоне вещество головного мозга особенно восприимчиво к окислительным повреждениям за счет повышенного метаболизма [22].

**Таблица 3.** Развитие осложнений после стереотаксического радиохирургического лечения по данным различных авторов  
**Table 3.** Complications after stereotactic radiosurgery reported by different authors

Метастазы Metastases		Менингиомы Meningiomas		Вестибулярные шванномы Vestibular schwannomas	
Источник Publication	Доля осложнений, % Complication rate, %	Источник Publication	Доля осложнений, % Complication rate, %	Источник Publication	Доля осложнений, % Complication rate, %
T.R. de Azevedo	3,3	B.E. Lippitz	3,7	H. Mahboubi	8
M.M. el Gantery	5,5	K.P. O'Connor	10	S. Watanabe	4
J.A. Miller	15	A. Gupta	20,5	S. Johnson	7,4
M. Sharma	5,7	H. Hasegawa	13,4	N. Boari	9,8
L.S. Chin	6,9	R.A. Sethi	23,7	—	—
Результаты, полученные в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Results obtained in N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine	4,7	—	2,7	—	3,6

Излучение также воздействует на плазмалемму эндотелиальных клеток микрокапиллярного русла и липидные молекулы — церамиды, являющиеся компонентом клеточной оболочки. Церамиды, в клеточной мембране выполняющие роль сигнальных молекул, запускают процесс апоптоза, что приводит к клеточному отеку и некрозу. В зоне отека и некроза под действием хемокинов и цитокинов (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), которые также усиливаются активными формами кислорода, повышается проницаемость сосудов, возникает воспалительный процесс, приводящий к образованию фибрин-тромбоцитов, гиалинозу и фибриноидному некрозу сосудистой стенки [22].

За счет повреждения сосудов и нарушения диффузии кислорода активируется белок-фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ). Повышенная экспрессия HIF-1 $\alpha$  активирует фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelium growth factor, VEGF), который запускает процессы неоваскуляризации. Патологически измененные капилляры имеют повышенную проницаемость, что за счет повышенной экссудации приводит к отеку вещества головного мозга и дальнейшему осложнению лучевой реакции. Образуется порочный круг, усугубляющий РН и отек [21].

#### Факторы риска развития радионекроза

К факторам риска, повышающим вероятность развития РН, относят дозу, объем и область облучения, количество фракций, пожилой возраст, сахарный диабет [23]. Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как нитрозомочевина, прокарбазин, усиливают лучевое поражение за счет своей нейротоксичности; другие препараты, такие как адриамицин и метотрексат, потенцируют радиационные эффекты [24]. Есть данные, что одновременное применение лучевого лечения и препарата темозоломид увеличивает

вероятность развития радиационно-индуцированных повреждений в 3 раза [25]. Патогенез данного осложнения при комбинации этих 2 методов лечения до конца не изучен. Предположительно, химиолучевая терапия на фоне более выраженной гибели опухолевых клеток вызывает также повреждение эндотелия, приводя к вторичным реакциям, таким как отек и повышенная проницаемость сосудов в области опухоли [25, 26].

#### Патогенез неокклюзионной гидроцефалии при невриномах

Неокклюзионная гидроцефалия — специфическое осложнение после стереотаксического радиохирургического лечения неврином преддверно-улиткового нерва, встречающееся у 4–14 % пациентов [3].

В основе патогенеза неокклюзионной гидроцефалии неврином лежит повышение концентрации белков в цереброспинальной жидкости в результате некроза опухолевой ткани. W.G. Gardner и соавт. предположили, что гидроцефалия является результатом «частичной закупорки» грануляций паутинной оболочки молекулами белков, что приводит к нарушению реабсорбции цереброспинальной жидкости [27]. По данным ряда авторов, необходимо 2,5–3-кратное увеличение концентрации белка в цереброспинальной жидкости для возникновения неокклюзионной гидроцефалии, а в некоторых случаях — 15-кратное увеличение [3, 28].

В дополнение к повышенной концентрации белков при некрозе в ликвор попадают опухолевые клетки и дериваты гемоглобина, которые также приводят к нарушению реабсорбции цереброспинальной жидкости на уровне грануляций паутинной оболочки, в результате чего увеличивается внутричерепное давление [28].

**Диагностика постлучевых осложнений**

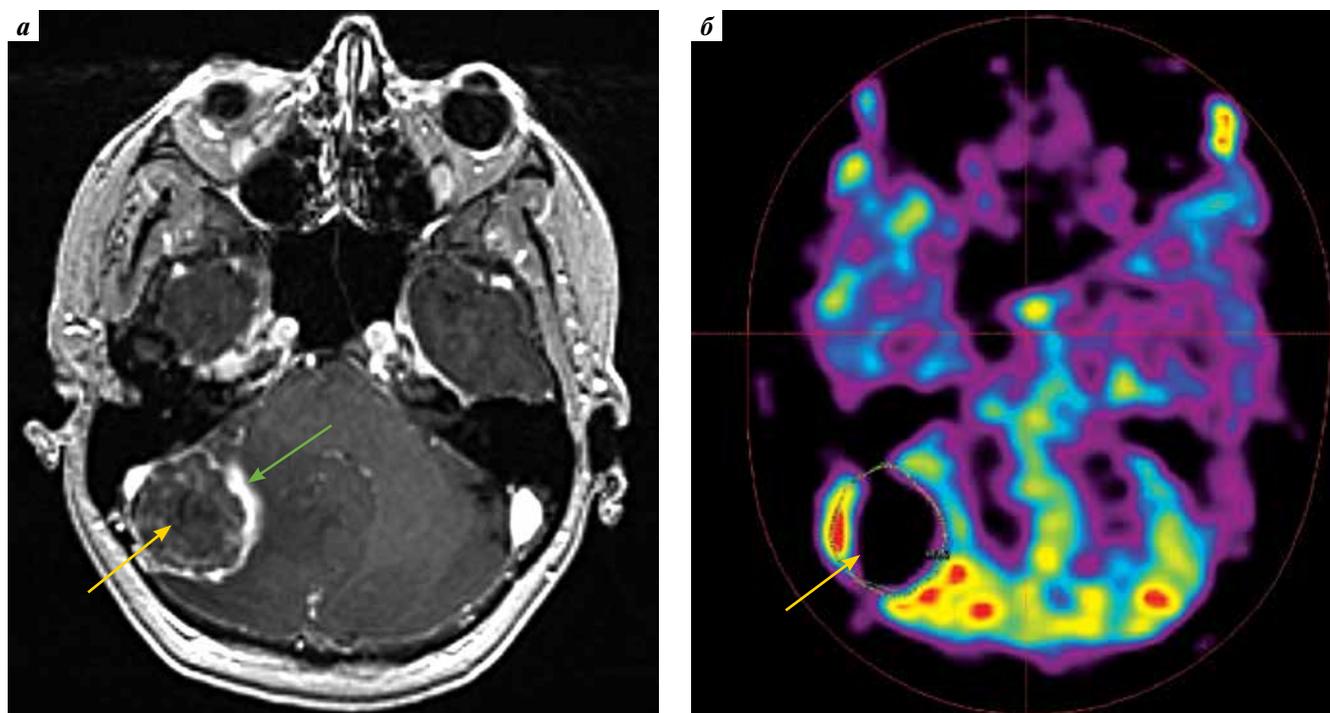
Дифференциальным диагнозом для радиационно-индуцированных осложнений, таких как РН, является продолженный рост опухоли, что требует особого подхода в выборе метода исследования. Методов структурной визуализации, МРТ и КТ с внутривенным контрастным усилением недостаточно для разграничения этих двух состояний [1, 24]. Как в случае постлучевых осложнений, так и рецидива опухоли может наблюдаться контрастное усиление, перифокальный отек и объемный эффект [4, 26]. Описанные в литературе паттерны контрастирования «швейцарский сыр» и «мыльные пузыри» имеют низкую прогностическую ценность — около 25 % [4]. Для постановки диагноза применяют функциональные методы исследования, такие как ПЭТ-КТ, магнитно-резонансная спектроскопия, диффузионная МРТ и магнитно-резонансное перфузионное исследование [1].

**Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией**

Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией является функциональной мето-

дикой, основанной на оценке метаболизма в изучаемой области [29]. Основой ПЭТ-визуализации является маркировка биологически активных молекул, связывающихся с рецепторами с помощью позитрон-излучающих радионуклидов. При радиоактивном распаде индикаторы испускают позитроны, положение которых определяется с помощью детектора [30]. Наиболее часто используемыми индикаторами в нейровизуализации являются  $^{11}\text{C}$ -МЕТ,  $^{18}\text{F}$ -FET и  $^{11}\text{C}$ -СНО (углерод-11-холин) [29, 31].

ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -FDG часто дает ложноположительные результаты, так как физиологическое поглощение этого индикатора, связанное с высокой скоростью метаболизма глюкозы в нормальной ткани мозга, может маскировать патологический процесс [29, 31]. Индикаторы на основе аминокислот активно накапливаются в пролиферирующих тканях за счет повышенной потребности опухолевой клетки в аминокислотах и имеют низкий уровень поглощения неизменным веществом головного мозга, что обеспечивает хорошую контрастность. Это делает их применение особенно эффективным в нейроонкологии [32]. Среди всех аминокислотных соединений  $^{11}\text{C}$ -МЕТ является



**Рис. 5.** Позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография пациента с радионекрозом: зона радионекроза у пациента с метастатическим поражением, аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR, полученные после внутривенного контрастного усиления (а); зона радионекроза у пациента с метастатическим поражением, аксиальные срезы ПЭТ-КТ головного мозга с  $^{11}\text{C}$ -МЕТ (б). В правой гемисфере мозжечка определяется объемное образование, активно накапливающее контрастный препарат (желтая стрелка), по переднемедиальному контуру определяется участок накопления контрастного препарата с нечетким неровным контуром (зеленая стрелка). По данным ПЭТ-КТ с  $^{11}\text{C}$ -МЕТ патологической фиксации радиофармпрепарата не определяется

**Fig. 5.** Positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) scans of a patient with radionecrosis: area of radionecrosis in a patient with metastatic lesions; axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images (a); area of radionecrosis in a patient with metastatic lesions;  $^{11}\text{C}$ -MЕТ PET/CT scans of the brain (b). A volumetric formation actively accumulating contrast agent (yellow arrow) is visualized in the right cerebellar hemisphere; an area of contrast agent accumulation with a vague irregular contour (green arrow) is visualized along the anteromedial contour.  $^{11}\text{C}$ -MЕТ PET/CT demonstrates no pathological accumulation of contrast agent

наиболее изученным и часто используемым индикатором [31, 32]. Ряд исследований демонстрирует преимущество  $^{11}\text{C}$ -МЕТ в дифференциальной диагностике радиационного некроза и очагового рецидива с чувствительностью метода в диапазоне от 75 до 100 % и специфичностью от 60 до 100 % [31]. Для  $^{11}\text{C}$ -СНО чувствительность составляет 93,3 %, специфичность — 87,5 % [33]. ПЭТ-КТ пациента с РН представлена на рис. 5.

### Магнитно-резонансная спектроскопия

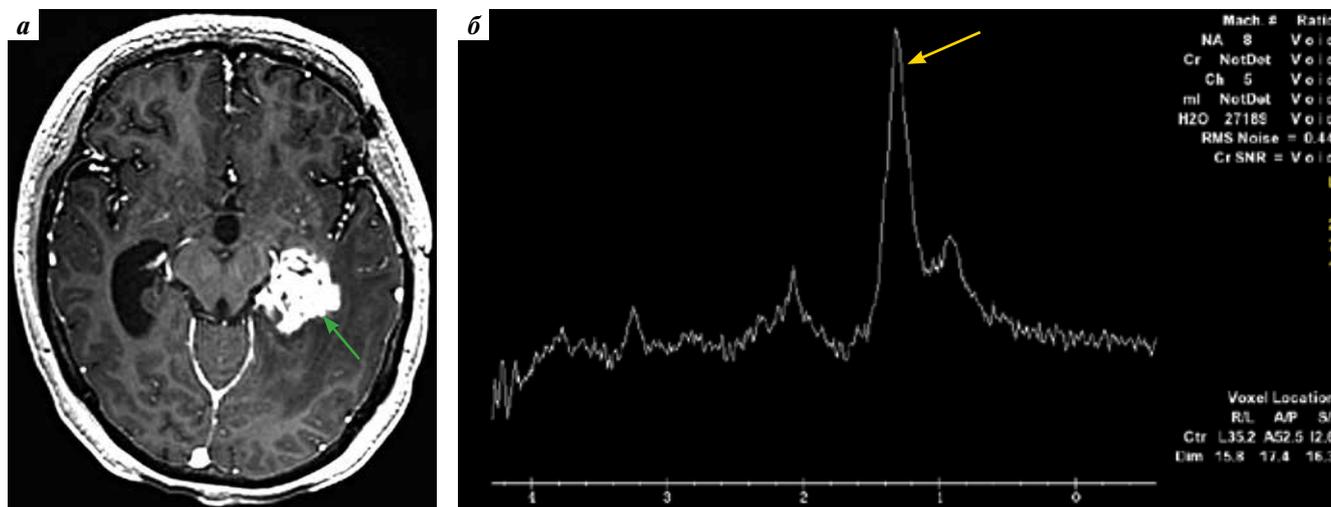
Магнитно-резонансная (МР) спектроскопия — неинвазивный метод визуализации, позволяющий оценивать концентрацию метаболитов при различных патологических состояниях [34]. Идентификация метаболитов основана на том, что молекулы разных веществ имеют разную частоту прецессии в магнитном поле томографа [35]. В проспективных исследованиях P.S. Sundgren и соавт. было доказано, что МР-спектроскопия может обнаружить ранние метаболические изменения в облученной ткани мозга [36]. В исследованиях M.C. Lee и соавт. было выявлено существенное изменение спектров в первые 6 мес после облучения [37].

Основными анализируемыми метаболитами при постлучевых осложнениях являются *N*-ацетиласпартат (NAA), метаболит, отражающий жизнеспособность нервной ткани и плотность нейронов; холин, участвующий в синтезе и деградации клеточных мембран; креатин, являющийся маркером энергетических про-

цессов, происходящих в веществе головного мозга (в клинической МР-спектроскопии он используется в качестве эталона, отношения других метаболитов рассчитываются относительно концентрации креатина). Липиды и лактат высвобождаются при гибели клеток и обнаруживаются в очагах некроза [35, 36]. В исследовании A.E. Elias и соавт. была продемонстрирована высокая диагностическая чувствительность и специфичность при использовании отношений Cho/NAA и NAA/Cr — 86/90 % и 93/70 % соответственно [38]. Изменения спектров основных метаболитов в зоне РН представлены на рис. 6.

### Магнитно-резонансная перфузия

Магнитно-резонансная перфузия — метод оценки капиллярного кровотока в объеме исследуемой ткани мозга [39]. Существует 3 основных подхода для измерения церебральной перфузии. Первые два позволяют оценить количественные показатели перфузии с помощью T2\* (спад)-, T2- или T1-взвешенных изображений, полученных после болюсного внутривенного введения контрастного препарата. Третий метод — Arterial Spin Labeling (ASL, или метод меченых артериальных спинов) не требует введения контрастного препарата, так как в его основе лежит магнитное маркирование артериальной крови на уровне шеи и использование ее в качестве контрастирующего агента с регистрацией сигнала на уровне головного мозга [39]. Для рецидива опухоли, как правило, характерна



**Рис. 6.** Спектр основных церебральных метаболитов в очаге радионекроза: зона радионекроза у пациентки с облученной остаточной тканью нейроэпителиальной опухоли (верифицированная ганглиоглиома), аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR, полученные после внутривенного контрастного усиления (а); спектр основных церебральных метаболитов в зоне радионекроза у пациентки с облученной остаточной тканью нейроэпителиальной опухоли (верифицированная ганглиоглиома), одновоксельная магнитно-резонансная спектроскопия (б). В левой височной доле определяется зона активного неоднородного накопления контрастного препарата, местами с нечетким контуром (зеленая стрелка). На фоне субтотального снижения основных церебральных метаболитов определяется высокий пик лактата (желтая стрелка)

**Fig. 6.** Spectrum of the main cerebral metabolites in the area of radionecrosis: radionecrosis area in a patient with irradiated residual tissue of a neuroepithelial tumor (verified ganglioglioma); axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images (a); spectrum of the main cerebral metabolites in the area of radionecrosis in a patient with irradiated residual tissue of a neuroepithelial tumor (verified ganglioglioma), single-voxel magnetic resonance spectroscopy (b). An area of active heterogeneous accumulation of contrast agent with a vague contour (green arrow) is visualized in the left temporal lobe. A high peak of lactate (yellow arrow) against the background of a subtotal decrease in the main cerebral metabolites

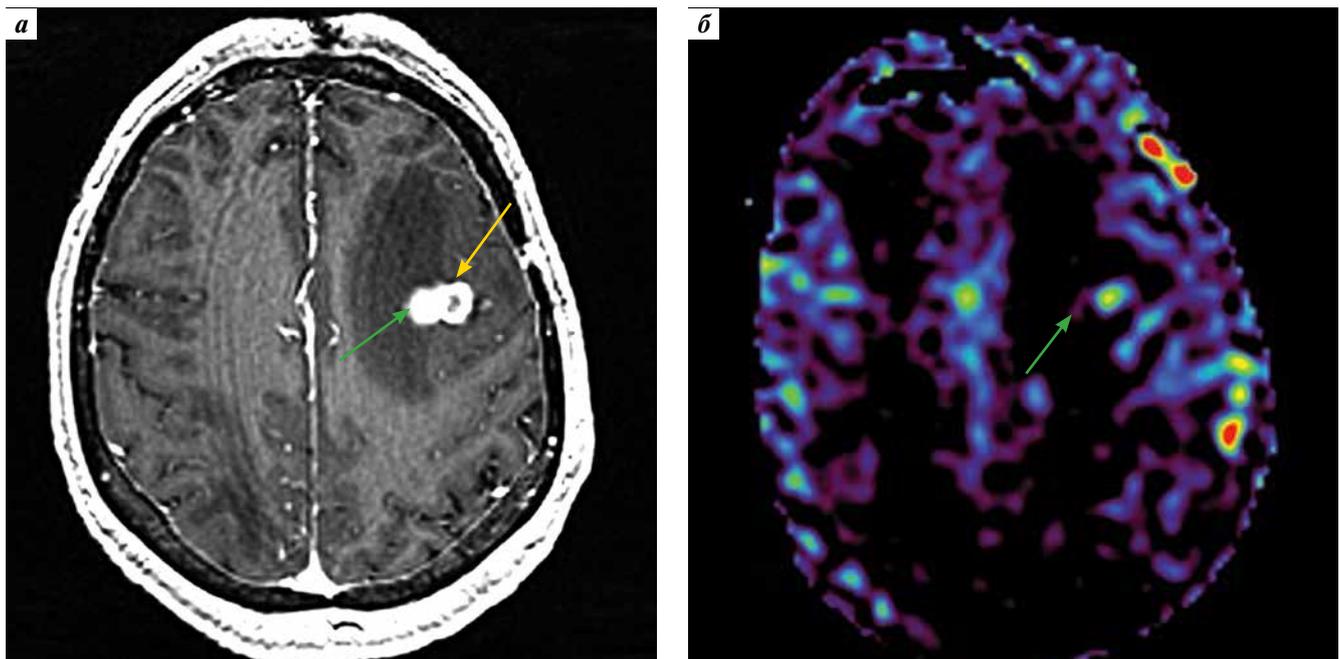
повышенная васкуляризация ткани за счет активного неангиогенеза, что проявляется в виде очаговой или диффузной гиперперфузии. При этом отмечается повышение следующих показателей: объема церебральной крови (cerebral blood volume, CBV) и потоковой скорости церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF) [26]. В зоне некроза, наоборот, происходит снижение количества сосудов за счет повреждения эндотелия и коагуляционного некроза, приводящее к снижению показателей перфузии [26]. Для T2\*-перфузионной МРТ показатели чувствительности составляют 86,7 %, специфичности — 68,2 % [40]. МР-перфузия по методу ASL в очаге РН представлена на рис. 7.

#### Диффузионно-взвешенные изображения

Магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений (МР-диффузия) основана на регистрации броуновского движения молекул воды в веществе головного мозга. Метод позволяет количественно оценить активность диффузии, происходящей в тканях, — показателем этого процесса служит измеряемый коэффициент диффузии (ИКД; мм<sup>2</sup>/с) [41]. Существует большое количество работ, посвященных оценке изменения диффузии в зоне радиационно-индуцированных изменений и продолженного роста.

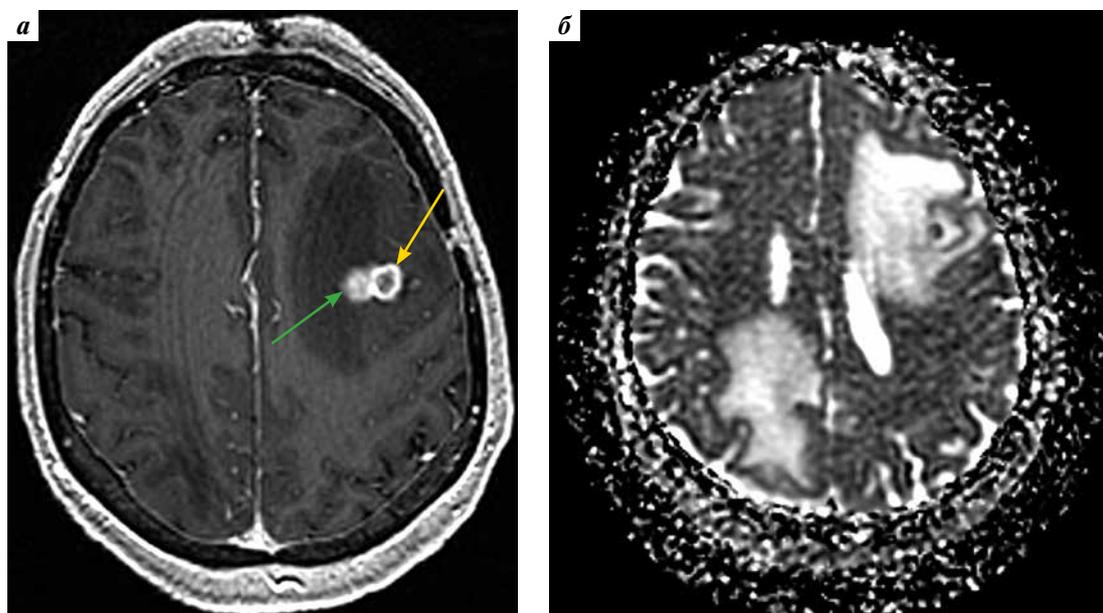
Основополагающим принципом при этом считается увеличение количества клеток в опухолевой ткани и, как следствие, ограничение диффузии за счет уменьшения объема межклеточного пространства [26, 42]. Однако результаты показателей в некоторых случаях могут быть неоднозначными. Так, в исследованиях R. William и соавт. было показано, что диапазоны средних показателей ИКД при продолженном росте могут быть достаточно переменными, от  $0,73 \times 10^{-3}$  до  $1,27 \times 10^{-3}$ , что может вызывать затруднение в дифференциальной диагностике РН [43]. В некоторых случаях результаты могут быть даже противоположными [42]. Повышение ИКД может быть связано с наличием участков некроза в опухолях высокой степени злокачественности; напротив, низкие значения ИКД в зоне некроза могут выявляться при наличии рубцовых изменений в очаге поражения [26]. Также сопровождающий опухолевую ткань некроз или вазогенный отек могут привести к неверной интерпретации результатов [26]. Карты ИКД на уровне очага РН представлены на рис. 8.

Проанализированы данные 3148 пациентов, которые получили радиохирургическое лечение в нашем центре. Общий процент радиационно-индуцированных осложнений составил 3,08 %, из них: РН — 1,37 %, перифокальный отек — 1,21 % (см. рис. 2). Это не



**Рис. 7.** МР-перфузия по методу ASL у пациента с радионекрозом: зона радионекроза у пациента с метастатическим поражением, аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR, полученные после внутривенного контрастного усиления (а); зона радионекроза у пациента с метастатическим поражением, аксиальные срезы цветowych карт скорости церебрального кровотока (б). В левой лобной доле определяется объемное образование, активно накапливающее контрастный препарат (желтая стрелка), по медиальному контуру определяется участок накопления контрастного препарата с нечетким неровным контуром (зеленая стрелка). По данным бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии повышение показателя CBF

**Fig. 7.** Arterial spin labeling perfusion magnetic resonance images in a patient with radionecrosis: radionecrosis area in a patient with metastatic lesions, axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images (a); radionecrosis area in a patient with metastatic lesions, color maps of cerebral blood flow velocity, axial view (b). A volumetric formation actively accumulating contrast agent (yellow arrow) is visualized in the left frontal lobe; an area of contrast agent accumulation with a vague irregular contour (green arrow) is visualized along the medial contour. Increased CBF at contrast-free MR-perfusion



**Рис. 8.** Карта измеряемого коэффициента диффузии у пациента с радионекрозом: зона радионекроза у пациента с метастатическим поражением, аксиальные срезы в режиме T1-FSPGR, полученные после внутривенного контрастного усиления (а); зона радионекроза у пациента с метастатическим поражением, аксиальные срезы карт измеряемого коэффициента диффузии (б). В левой лобной доле определяется объемное образование, активно накапливающее контрастный препарат (желтая стрелка), по медиальному контуру определяется участок накопления контрастного препарата с нечетким неровным контуром (зеленая стрелка). В зоне радионекроза участков снижения ИКД не выявлено (ИКД на этом уровне  $1,5 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ )

**Fig. 8.** Apparent diffusion coefficient map in a patient with radionecrosis: radionecrosis area in a patient with metastatic lesions, axial contrast-enhanced T1-weighted FSPGR images (a); radionecrosis area in a patient with metastatic lesions, apparent diffusion coefficient map, axial view (b). A volumetric formation actively accumulating contrast agent (yellow arrow) is visualized in the left frontal lobe; an area of contrast agent accumulation with a vague irregular contour (green arrow) is visualized along the medial contour. No sites with a decreased apparent diffusion coefficient (ADC) are detected in the radionecrosis area (ADC at this level is  $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )

превышает количества осложнений по данным мировой практики, которое составляет от 5 до 25 % [4].

Выявление осложнений после СРХ в нашем центре основывается на данных МРТ с внутривенным контрастным усилением, МР-перфузии и МР-диффузии. В сложных случаях мы используем данные метода радионуклидной диагностики — ПЭТ-КТ, а также применяем МР-спектроскопию.

Вероятность развития осложнений радиохирургического лечения отличается в зависимости от аппарата, на котором проводят облучение. С.А. Маряшев (Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко) проанализировал частоту развития таких осложнений, как перифокальный отек и радиационный некроз, на примере лечения пациентов с артериовенозной мальформацией. Наименьший процент осложнений развился после лечения на аппарате «Гамма-нож»: для перифокального отека он составил 25,93 %, для РН — 3,7 %. Несколько больший процент осложнений пришелся на линейный ускоритель электронов «Кибер-нож»: отек — 32,86 %, РН — 8,57 %; для линейного ускорителя «Новалис»: отек — 34,38 %, РН — 4,4 % [44]. В исследовании Z.A. Kothtek и соавт. процент РН для метастатических поражений, облученных линейным ускорителем электронов, составил 25,8 % [45].

Для управления радиационным некрозом и отеком после радиохирургии в мировой практике широко применяют различные фармакологические препараты: ГКС, моноклональные медицинские иммунобиологические препараты-антитела (бевацизумаб), пентоксифиллин, альфа-токоферол (витамин Е) и антикоагулянты (гепарин, варфарин) [4]. Некоторые клиники для лечения РН используют нейропротектор Эдаравон. Все эти препараты показали свою клиническую эффективность в лечении РН и перифокального отека. К нефармакологическим методам лечения осложнений относят ГБО, а в тяжелых случаях применяют хирургический метод [46]. В последнее время появляются данные о возможности применения лазерно-индуцированной тепловой терапии, особенно для пациентов с рефрактерным неоперабельным РН [41].

Для лечения осложнений, выявленных у наших пациентов, в основном применяли ГКС как препараты 1-й линии. При отсутствии положительной динамики использовали ГБО и бевацизумаб. При развитии декомпенсированной неокклюзионной гидроцефалии проводили вентрикулоперитонеальное шунтирование. В остальных случаях, таких как несahарный диабет и поражение черепно-мозговых нервов, лечение ограничивали симптоматической терапией. В случае

локальной алопеции в связи с отсутствием повреждения кожных покровов проведения терапии не потребовалось, осложнение регрессировало самостоятельно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа результатов 4 лет работы центра радиохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского мы определили, что риск развития осложнений СРХ на аппарате «Гамма-нож» минимален; их частота и характер соответствуют данным отечественной и зарубежной литературы.

При развитии проявлений лучевой токсичности в большинстве случаев достаточно курса консервативной терапии, в редких случаях требуется проведение открытой нейрохирургической операции для коррекции гидроцефалии или удаления резистентного к терапии очага лучевого некроза.

Таким образом, СРХ является безопасным методом лечения различных заболеваний головного мозга, занимающим важное место в структуре системы замкнутого цикла нейрохирургической помощи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голанов А.В., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. и др. Первый опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2007;1:3–10. [Golanov A.V., Konovalov A.N., Kornienko V.N. et al. First experience of using Gamma Knife in radiosurgery for intracranial volumetric tumors. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2007;1:3–10. (In Russ.)].
2. Barnett G.C., West C.M.L., Dunning A.M. et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009;9(2): 134–42. DOI: 10.1038/nrc2587.
3. De Sanctis P., Green S., Germano I. Communicating hydrocephalus after radiosurgery for vestibular schwannomas: does technique matter? A systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2019;145(2):365–73. DOI: 10.1007/s11060-019-03305-w.
4. Vellayappan B., Tan C.L., Yong C. et al. Diagnosis and management of radiation necrosis in patients with brain metastases. *Front Oncol* 2018;8:2–10. DOI: 10.3389/fonc.2018.00395.
5. Chin L.S., Ma L., DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: A case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001;94(6):899–904. DOI: 10.3171/jns.2001.94.6.0899.
6. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011;6(1):1–9. DOI: 10.1186/1748-717X-6-48.
7. Sharma M., Jia X., Ahluwalia M. et al. First follow-up radiographic response is one of the predictors of local tumor progression and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Cancer Med* 2017;6(9):2076–86. DOI: 10.1002/cam4.1149.
8. De Azevedo Santos T.R., Tundisi C.F., Ramos H. et al. Local control after radiosurgery for brain metastases: predictive factors and implications for clinical decision. *Radiat Oncol* 2015;10:63. DOI: 10.1186/s13014-015-0367-y.
9. El Gantry M.M., Abd El Baky H.M., El Hossieny H.A. et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014;9:116. DOI: 10.1186/1748-717X-9-116.
10. Miller J.A., Bennett E.E., Xiao R. et al. Association between radiation necrosis and tumor biology after stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):1060–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.039.
11. Lippitz B.E., Bartek J.J., Mathiesen T. et al. Ten-year follow-up after Gamma Knife radiosurgery of meningioma and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(9):2183–96. DOI: 10.1007/s00701-020-04350-5.
12. O'Connor K.P., Algan O., Vesely S.K. et al. Factors associated with treatment failure and radiosurgery-related edema in WHO Grade 1 and 2 meningioma patients receiving Gamma Knife radiosurgery. *World Neurosurg* 2019;130:558–65. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.06.152.
13. Gupta A., Xu Z., Cohen-Inbar O. et al. Treatment of asymptomatic meningioma with Gamma Knife radiosurgery: Long-term follow-up with volumetric assessment and clinical outcome. *Neurosurgery* 2019;85(5):889–99. DOI: 10.1093/neuros/nyz126.
14. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M. et al. Single-fractionated stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma in elderly patients: 25 year experience at a single institution. *Oper Neurosurg (Hagerstown, Md)* 2018;14(4):341–50. DOI: 10.1093/ons/opx109.
15. Sethi R.A., Rush S.C., Liu S. et al. Dose-Response relationships for meningioma radiosurgery. *Am J Clin Oncol* 2015;38(6):600–4. DOI: 10.1097/JCO.0000000000000008.
16. Mahboubi H., Sahyouni R., Moshtaghi O. et al. CyberKnife for treatment of vestibular schwannoma: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(1):7–15. DOI: 10.1177/0194599817695805.
17. Watanabe S., Yamamoto M., Kawabe T. et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10 year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *J Neurosurg* 2016;125(1):64–72. DOI: 10.3171/2016.7.GKS161494.
18. Johnson S., Kano H., Faramand A. et al. Long term results of primary radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurooncol* 2019;145(2):247–55. DOI: 10.1007/s11060-019-03290-0.
19. Boari N., Bailo M., Gagliardi F. et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg* 2014;121:123–42. DOI: 10.3171/2014.8.GKS141506.
20. Daigle J.L., Hong J.H., Chiang C.S. et al. The role of tumor necrosis factor signaling pathways in the response of murine brain to irradiation. *Cancer Res* 2001;61(24):8859–65. PMID: 11751409.
21. Zhuang H., Shi S., Yuan Z. et al. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Mol Cancer* 2019;18(1):21. DOI: 10.1186/s12943-019-0950-1.
22. Ali F.S., Arevalo O., Zorofchian S. et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, pathogenesis, diagnostic challenges, and future opportunities. *Curr Oncol Rep* 2019;21(8):66. DOI: 10.1007/s11912-019-0818-y.
23. Lawrence Y.R., Li X.A., el Naga I. et al. Radiation dose-volume effects in brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):20–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
24. Langleben D.D., Segall G.M. PET in differentiation of recurrent brain tumor

- from radiation injury. *J Nucl Med* 2000;41(11):1861–7. PMID: 11079496.
25. Brandsma D., Stalpers L., Taal W. et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
  26. Verma N., Cowperthwaite M.C., Burnett M.G. et al. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: A review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol* 2013;15(5):515–34. DOI: 10.1093/neuonc/nos307.
  27. Gardner W.J., Spitzer D.K., Whitten C. Increased intracranial pressure caused by increased protein content in the cerebrospinal fluid. *N Engl J Med* 1954;250(22):932–6. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJM195406032502202>.
  28. Al Hinai Q., Zeitouni A., Sirhan D. et al. Communicating hydrocephalus and vestibular schwannomas: Etiology, treatment, and long-term follow-up. *J Neurol Surg B Skull Base* 2013;74(2):68–74. DOI: 10.1055/s 0033-1333621.
  29. Treglia G., Muoio B., Trevisi G. et al. Diagnostic performance and prognostic value of PET/CT with different tracers for brain tumors: A systematic review of published meta-analyses. *Int J Mol Sci* 2019;20(19). DOI: 10.3390/ijms20194669.
  30. Griffith L.K. Use of Pet/Ct scanning in cancer patients: Technical and practical considerations. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2005;18(4):321–30. DOI: 10.1080/08998280.2005.11928089.
  31. Ito K., Matsuda H., Kubota K. Imaging spectrum and pitfalls of 11C-methionine positron emission tomography in a series of patients with intracranial lesions. *Korean J Radiol* 2016;17(3):424–34. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.3.424.
  32. Yomo S., Oguchi K. Prospective study of 11C-methionine PET for distinguishing between recurrent brain metastases and radiation necrosis: Limitations of diagnostic accuracy and long-term results of salvage treatment. *BMC Cancer* 2017;17(1):1. DOI: 10.1186/s12885-017-3702-x.
  33. Tan H., Chen L., Guan Y. et al. Comparison of MRI, 18F FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin Nucl Med* 2011;36(11):978–81. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31822f68a6.
  34. Öz G., Alger J.A., Barker P.B. et al. Clinical proton mr spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology* 2014;270(3):658–79. DOI: 10.1148/radiol.13130531.
  35. Verma A., Kumar I., Verma N. et al. Magnetic resonance spectroscopy – Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin* 2016;5:170–8. DOI: 10.1016/j.bbaci.2016.04.002.
  36. Sundgren P.C., Nagesh V., Elias A. et al. Metabolic alterations: a biomarker for radiation-induced normal brain injury – an MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(2):291–7. DOI: 10.1002/jmri.21657.
  37. Lee M.C., Pirzkall A., McKnight T.R. et al. III-MRSI of radiation effects in normal-appearing white matter: dose-dependence and impact on automated spectral classification. *J Magn Reson Imaging* 2004;19(4):379–88. DOI: 10.1002/jmri.20017.
  38. Elias A.E., Carlos R.C., Smith E.A. et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol* 2011;18(9):1101–8. DOI: 10.1016/j.acra.2011.05.006.
  39. Thompson E.M., Guillaume D.J., Dosa E. Perfusion MRI – technical aspect 2013;200(1):24–34. DOI: 10.2214/AJR.12.9543.
  40. Cicone F., Minniti G., Romano A. et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):103–11. DOI: 10.1007/s00259-014-2886-4.
  41. Walker A.J., Ruzevick J., Malayeri A.A. et al. Postradiation imaging changes in the CNS: How can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Futur Oncol* 2014;10(7):1277–97. DOI: 10.2217/fon.13.271.
  42. Maier S.E., Sun Y., Mulkern R.V. Diffusion imaging of brain tumors. *NMR Biomed* 2010;23(7):849–64. DOI: 10.1002/nbm.1544.
  43. William R., Wang P.I., Chenevert T.L. et al. Comparison of diffusion tensor imaging and magnetic resonance perfusion imaging in differentiating recurrent brain neoplasm from radiation necrosis. *Acad Radiol* 2016;23:569–76. DOI: 10.1016/j.acra.2015.11.015.
  44. Маряшев С.А. Стереотаксическое облучение артериовенозных мальформаций головного мозга: автореферат дис. ... доктора медицинских наук. М., 2016. 45 с. URL: <https://search.rsl.ru/record/01006658950>. [Maryashev S.A. Stereotactic irradiation of arteriovenous malformations of the brain: summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2016. 45 p. DOI: <https://search.rsl.ru/record/01006658950>. (In Russ.)].
  45. Kohutek Z.A., Yamada Y., Chan T.A. et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol* 2015;125(1):149–56. DOI: 10.1007/s11060-015-1881-3.
  46. Cruz M.P. Edaravone (Radicava): A Novel neuroprotective agent for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *P&T* 2018;43(1):25–8. PMID: 2929067.

**Вклад авторов**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.С. Токарев: разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации;

В.А. Рак: сбор материала, анализ полученных данных, редактирование статьи;

И.А. Терехин: поиск данных литературы, написание текста статьи;

М.В. Незнанова: сбор материала, написание текста статьи, подготовка к печати;

О.Л. Евдокимова: сбор материала, редактирование статьи;

В.Н. Степанов: написание текста статьи, редактирование;

П.А. Makeev, О.А. Викторова: статистическая обработка полученных данных.

**Authors' contributions**

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.S. Tokarev: developing the research idea, approval of the manuscript for publication;

V.A. Rak: collecting material, analysis of the obtained data, editing of the article;

I.A. Terekhin: search for literature data, writing the text of the article;

M.V. Neznanova: collecting material, writing the text of the article, preparing for printing;

O.L. Evdokimova: collecting material, editing of the article;

V.N. Stepanov: writing the text of the article, editing;

P.A. Makeev, O.A. Viktorova: statistical processing of the received data.

**ORCID авторов / ORCID of authors:**А.С. Токарев / A.S. Tokarev: <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>В.А. Рак / V.A. Rak: <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>И.А. Терехин / I.A. Terekhin: <https://orcid.org/0000-0002-8502-7792>М.В. Незнанова / M.V. Neznanova: <https://orcid.org/0000-0002-0635-6783>О.Л. Евдокимова / O.L. Evdokimova: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>В.Н. Степанов / V.N. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>О.А. Викторова / O.A. Viktorova: <https://orcid.org/0000-0002-2221-6641>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.**Conflict of interests.** The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Financing.** The authors declare no funding for this study.