

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОЛИТАРНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

А.В. Станишевский, Ш.Х. Гизатуллин, А.В. Смолин, Е.В. Крюков

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, Госпитальная пл., 3

Контакты: Артём Вадимович Станишевский a-stan@mail.ru

Введение. Церебральные метастазы встречаются у 10–30 % пациентов с различными формами рака. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении онкологических заболеваний внечерепных локализаций в последнее десятилетие, тенденция к увеличению выживаемости и длительности безрецидивного периода у пациентов с церебральными метастазами не прослеживается.

Цель исследования – анализ опыта комплексного лечения церебральных метастазов в многопрофильном стационаре на основе обзора литературных данных о современных тенденциях.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с церебральными метастазами: оценивались частота их возникновения в зависимости от положения первичной опухоли, объем, локализация, ранние осложнения, подсчитаны медиана общей выживаемости и длительность стационарного лечения. Критерии исключения: множественное метастатическое поражение головного мозга, противопоказания к хирургическому лечению церебральных метастазов, высокочувствительные к химио- и лучевой терапии опухоли (лейкоз, лимфома, герминогенные опухоли). Радикальность удаления метастазов оценивалась при помощи послеоперационных КТ и МРТ с внутривенным контрастированием и протоколов операций, катамнез – анкетирования родственников. Статистическая обработка данных велась на основе пакета программ IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. Критериям включения соответствовали 52 пациента, средний возраст на момент операции – 60 лет. Наиболее частые (в порядке убывания) источники церебральных метастазов: меланома, рак легкого, почки, молочной железы, прямой кишки, простаты, яичника, матки. Наиболее распространенные (в порядке убывания) варианты локализации метастазов: теменная, лобная доли, полушария мозжечка, затылочная, височная доли, желудочковая система и оболочки головного мозга. В 46 % случаев метастазы локализовались в функционально значимых областях головного мозга. Медиана объема метастазов – 11 см³. Гипертензионно-дислокационный синдром отмечен у 65,4 % пациентов. Медианное значение индекса Карновского при поступлении – 73,8 балла. В 84,6 % случаев достигнуто тотальное удаление метастаза, в 7,7 % – субтотальное. Катамнез доступен для 44 пациентов, на момент проведения исследования у 20 из них наступил летальный исход. Факторы, влияющие на прогноз при церебральных метастазах: морфология и объем метастаза, тотальность удаления, состояние больного при поступлении (индекс Карновского), наличие ранних осложнений.

Заключение. В большинстве случаев пациенты с церебральными метастазами при поступлении в стационар находятся в удовлетворительном состоянии. Метастазирование в головной мозг более характерно для меланомы и рака легкого, эти опухоли характеризуются худшим прогнозом. Большинство метастазов локализуется супратенториально и часто вызывают развитие гипертензионно-дислокационного синдрома. Локализация метастаза, срок от момента его выявления до хирургического лечения, отношение к функционально значимым зонам, а также факт удаления первичной опухоли не влияют на выживаемость.

Ключевые слова: метастаз, химиотерапия, лучевая терапия, опухоль, головной мозг, меланома, рак, аденокарцинома

Для цитирования: Станишевский А.В., Гизатуллин Ш.Х., Смолин А.В., Крюков Е.В. Оценка результатов нейрохирургической операции в комплексном лечении солитарных церебральных метастазов. Нейрохирургия 2022;24(2):17–24. DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-2-17-24.

Surgical treatment of solitary brain metastases

A. V. Stanishevskiy, Sh. Kh. Gizatullin, A. V. Smolin, E. V. Kryukov

Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospitalnaya Sq., Moscow 105094, Russia

Contacts: Artem Vadimovich Stanishevskiy a-stan@mail.ru

Background. Brain metastasis occurs in 10–30 % of patients with different malignances. Despite of successes, achieved in the treatment of extracranial malignances in last decade, tendency to increase of the survival and duration of the disease-free period in patients with brain metastasis is absent. Several treatment modalities: chemotherapy, radiation, immune and target therapy, stereotactic radiosurgery, different types of surgical procedures, however, an optimal combination of these methods remain unclear.

The aim of the study: to summarize experience of complex treatment of patients with brain metastases in hospital with opportunity of both surgical removal, chemo- and radiotherapy and review literature on the topic.

Materials and methods. The retrospective analysis of medical data of patients with brain metastases performed with assessment of most frequent sources of metastases, their value, localization, median survival duration from metastasis revealing due to different types of therapy, main period of recurrences and hospital state duration, early and late complications. Inclusion criteria were: patients with surgical treatment of brain metastases, availability of medical data. Exclusion criteria were: multiple brain metastases, contraindications for surgical treatment, sensitive to chemo- and radiation therapy malignances (leukoses, lymphoma, germinative tumors etc.). The assessment of degree of metastasis resection was made by postop CT and MRI with intravenous enhancement or by operation records. Intraoperative fluorescence was used for evaluation of tumor borders. In case of localization of metastasis in sensory or motor zones intraoperative electrophysiological monitoring acquired. Few operations for metastasis localized in speech zones were made with “asleep–awake–asleep” method. Follow-up assessed by questioning of patients and their relatives. Statistical analyzes performed in IBM SPSS Statistics 23.

Results. 52 patients meet criteria and were included to the study. Male to female ratio was 1 : 1, main age – 60 years. The most common sources of brain metastases were (in decreasing order) melanoma, lung cancer, kidney cancer, breast cancer, rectal cancer, prostate cancer, ovarian cancer and uterus cancer. Two patients had 2 brain metastases at the time of assessment, other 50 – single. Most common localizations of brain metastases (in decreasing order) were: parietal lobe, frontal lobe, cerebellum hemispheres, occipital lobe, temporal lobe, ventricular system and brain meninges. In 46 % of cases metastases involves significant functional areas of brain. Median value of metastasis was 11 cm³; midline dislocation appeared in 65,4 % of cases; 6 patients have hemorrhage in the tumor, 2 – seizures, 2 – occlusive hydrocephalus. Main Karnofsky performance index – 73,8. Total resection performed in 84,6, subtotal resection – in 7,7 % of cases gross. Intraoperative fluorescence used in 73 %. In 10 cases metastasis localized in motor and sensory zones, all these cases were treat with intraoperative neurophysiological monitoring. Postoperative hemiparesis noticed in 1 patient; 3 surgeries performed with awake; no aphasias mentioned. Follow-up was assessed in 44 patients, 20 of them were dead at the time of the study. An assessment of dependence of overall survival median on primary tumor morphology performed. Prognostic factors of brain metastases: its morphology and value, extent of resection, Karnofsky status and early complications.

Conclusions. Most patients with brain metastasis are in satisfactory condition. Most frequent tumors which form brain metastasis: melanoma and lung cancer, they are characterized by poorer prognosis. Most metastasis are supratentorial, intracranial hypertension is obvious. Metastasis localization, time from its evaluation to surgery, significant functional areas involvement and primary tumor resection aren't fluent on survival.

Key words: metastasis, chemotherapy, radiation therapy, tumor, brain, melanoma, cancer, adenocarcinoma

For citation: Stanishevskiy A.V., Gizatullin Sh.Kh., Smolin A.V., Kryukov E.V. Surgical treatment of solitary brain metastases. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2022;24(2):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-2-17-24.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральные метастазы (ЦМ) при различных формах рака возникают у 10–30 % пациентов [1, 2]. При этом у больных с ранее установленным диагнозом рака вновь диагностированное новообразование центральной нервной системы является первичной опухолью лишь в 9 % случаев. Наиболее распространенные источники ЦМ (по убыванию): рак легкого, меланома, рак почки, рак молочной железы, колоректальный рак [3].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в период 2012–2030 гг. в мире ожидается рост новых случаев заболевания раком. При этом, по данным на 2016 г., в Российской Федерации первичное выявление опухолей составляет на III стадии 19,1 %,

на IV – 20,5 %. Считается, что ЦМ – одно из наиболее тяжелых осложнений онкологических заболеваний, приводящее к значительному снижению качества жизни и летальному исходу.

Цель исследования – анализ опыта комплексного лечения церебральных метастазов в многопрофильном стационаре и обзор литературных сведений о современных тенденциях в лечении церебральных метастазов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, проходивших лечение с 20 декабря 2013 г. по 1 января 2020 г. в нейрохирургическом и радиологическом отделениях Главного военного

клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России. Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет с ЦМ;
- наличие медицинских данных о состоянии пациента на момент поступления, проводимом лечении, осложнениях и сроках стационарного лечения. Состояние пациентов оценивалось по модифицированной шкале Рэнкина – шкале mRs (Modified Rankin Scale) при поступлении и выписке;
- наличие данных предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастированием.

Критерии исключения:

- множественные ЦМ;
- отсутствие удаления ЦМ.

Дополнительно проведено анкетирование родственников, включенных в исследование пациентов на предмет наличия и состава проводимой после выписки терапии, рецидивов ЦМ, сроков и причин летального исхода.

Радикальность удаления метастазов оценивалась по данным послеоперационных компьютерной томографии (КТ) и МРТ-исследований с внутривенным контрастным усилением, а также на основании анализа протоколов оперативных вмешательств.

Флюоресцентная диагностика (ФД) – интраоперационная метаболическая навигация – применялась при отсутствии четких границ метастаза с веществом головного мозга, по данным МРТ с контрастированием, а также во всех случаях локализации ЦМ в функционально значимых зонах (ФЗЗ) головного мозга в дополнение к интраоперационному электрофизиологическому мониторингу (ИОМ) с целью более точного определения границ опухоли и максимально щадящей резекции. При локализации ЦМ в моторных и сенсорных зонах коры применялся ИОМ, а при локализации в речевых центрах – операции с пробуждением.

Для оценки медианы общей выживаемости пациенты разделены на 3 группы: с метастазами меланомы, рака легкого и других первичных опухолей (табл. 1).

Полученные данные обобщены и проанализированы с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. При помощи анализа выживаемости методом Каплана–Майера определены медианы общей выживаемости для пациентов с метастазами меланомы, рака легкого и других первичных локализаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Необходимые медицинские сведения, включая выписные эпикризы, протоколы оперативных вмешательств и результаты пред- и послеоперационных исследований (КТ и МРТ головного мозга с контрастированием), доступны по 52 пациентам, лечившимся в нейрохирургическом центре по поводу ЦМ и соответствующим критериям включения.

Таблица 1. Оценка медианы общей выживаемости пациентов с метастазами меланомы, рака легкого и других локализаций

Table 1. The assessment of overall survival in patients with melanoma, lung cancer and another metastasis

Морфология метастаза Morphology of metastasis	Число пациентов, % Number of patients, %	Медиана общей выживаемости, мес Overall survival median, months	95 % ДИ 95 % CI
Меланома Melanoma	14	6,7	2,8–10,7
Рак легкого Lung cancer	14	9,6	5,4–13,8
Другие* Other*	24	13,4	7,4–19,4

*Локализация рака, число пациентов (%): почка – 7, молочная железа – 6, прямая кишка – 5, простата – 3, яичник – 2, матка – 1.

*Cancer localization, number of patients (%): kidney cancer – 7, breast cancer – 6, rectal cancer – 5, prostate cancer – 3, ovarian cancer – 2, uterus cancer – 1.

Половозрастная характеристика больных представлена в табл. 2. Большинство пациентов при поступлении находились в удовлетворительном состоянии (80–100 баллов по шкале Карновского). Развитие кровоизлияния в опухоль отмечено у 6 (11,5 %), судорожный синдром – у 2 (3,85 %), окклюзионная гидроцефалия – у 2 (3,85 %) больных.

Таблица 2. Половозрастная характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2. The gender and sex characteristics of included patients

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов (%): Number of patients (%):	
мужчин male	24 (46)
женщин female	28 (54)
Медиана возраста (95 % ДИ), лет Age median (95 % CI), years	61,5 (56,5–63,1)
Индекс Карновского, % Karnofsky Index, %	70 (70–80)

Примечание. 95 % ДИ – доверительный интервал (уровень вероятности 95 %).

Note. 95 % CI – confidence interval (possibility level 95 %).

Наиболее частые источники ЦМ в нашем исследовании – меланома, рак легкого, почки и молочной железы. Большинство ЦМ локализовались супратенториально (44, 84,6 %), зафиксированы ЦМ в желудочки головного мозга и 2 (3,85 %) случая формирования солитарных метастазов, расположенных вдоль твердой мозговой оболочки, первоначально принятых за случаи менингиомы (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика церебральных метастазов

Table 3. The characteristics of cerebral metastases

Характеристика Parameter	Число случаев Number of cases	
	абс. abs.	%
Первичная опухоль: Primary tumor:		
Меланома Melanoma	14	26,9
Рак легкого Lung cancer	14	26,9
Рак почки Kidney cancer	7	13,5
Рак молочной железы Breast cancer	6	11,6
Рак прямой кишки Rectal cancer	5	9,6
Рак простаты Prostate cancer	3	5,8
Рак яичника Ovarian cancer	2	3,8
Рак матки Uterus cancer	1	1,9
Локализация метастаза: Localization of metastasis:		
Теменная доля Parietal lobe	18	34,6
Лобная доля Frontal lobe	14	26,9
Полушария мозжечка Cerebellum hemispheres	8	15,5
Затылочная доля Occipital lobe	6	11,6
Височная доля Temporal lobe	2	3,8
Желудочковая система Ventricular system	2	3,8
Твердая мозговая оболочка Dura mater	2	3,8
Отношение к ФЗЗ: Functional zones involvement:		
Моторные и сенсорные зоны коры Motor and sensory zones	10	19,2
Речевые центры Speech zones	6	11,6
Другие* Other*	6	11,6
Вне ФЗЗ Away SFA	30	57,6
Наличие дислокации: Midline shif:		
Есть Takes place	34	65,4
Нет None	18	34,6
Медиана объема метастаза** (95 % ДИ), см ³ Metastasis volume** mediane (95 % CI), cm ³	11 (10,1–19,8)	

Примечание. ФЗЗ – функционально значимые зоны.

Note. SFA – significant functional areas.

*Локализация (ФЗЗ): зрительная кора, базальные ядра, ядра мозжечка.

**Объем метастаза вычислялся по формуле: $ABC/2$, где A, B, C – три размера по данным МРТ с контрастным усилением [4].

*Localization (significant functional areas): visual cortex, basal ganglia, cerebellum nuclei.

**Metastasis volume evaluate as $ABC/2$, where A, B, C – sizes of metastasis due to three MRI planes.

Отмечена локализация ЦМ в ФЗЗ головного мозга – 24 (46,2 %), наличие выраженного перитуморозного отека с компрессией и дислокацией прилежащих структур головного мозга при формировании метастаза – 34 (65,4 %) случая.

Пациенты с ЦМ получали комплексное лечение, включающее удаление метастаза с последующей химиотерапией (ХТ) или лучевой терапией (ЛТ) при наличии показаний (табл. 4).

При выполнении операций в 45 (87 %) случаях применялась интраоперационная ФД (иФД). Из 22 (42,3 %) пациентов с локализацией ЦМ в ФЗЗ головного мозга у 10 (19,2 %) они располагались в моторных и сенсорных зонах коры, у 6 (11,5 %) – в области речевых центров. Всем 10 пациентам проводился интраоперационный электрофизиологический мониторинг, из них у 2 (3,85 %) больных развился преходящий гемипарез, регрессировавший на фоне противоотечной терапии в ходе стационарного лечения; у 1 пациента сформировался стойкий центральный гемипарез, сохранявшийся вплоть до летального исхода, наступившего через 7,5 мес после операции. У 3 пациентов с ЦМ в области речевых центров проводились операции с пробуждением. Ни у одного из них в послеоперационном периоде не отмечено развития афазии. Из 3 больных, оперированных без пробуждения, у 2 – развилась афазия, регрессировавшая самостоятельно в течение 1 нед после операции, у 1 – стойкая моторная афазия.

При анкетировании пациентов и их родственников сведения о продолжительности жизни, осложнениях и госпитализациях получены в 44 случаях. Для остальных больных оценка катамнеза проводилась на момент выписки из стационара.

В раннем послеоперационном периоде развились следующие осложнения: вентиляционно-ассоциированная пневмония – у 2, кровоизлияние в ложе удаленной опухоли – у 2, менингоэнцефалит – у 2 пациентов (табл. 5).

Анализ выживаемости пациентов с ЦМ показал худший прогноз у больных с метастазами меланомы и рака легкого по сравнению с метастазами других опухолей.

Линейный регрессионный анализ выявил, что факторы, влияющие на продолжительность жизни после хирургического лечения, – морфология и объем метастаза, наличие гипертензионно-дислокационного синдрома, радикальность удаления, состояние пациента при поступлении (индекс Карновского), наличие ранних осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие на фоне успехов, достигнутых в лечении онкологических заболеваний вне мозговых локализаций, развитие ЦМ оказывает негативное влияние на продолжительность и качество жизни больных [5, 6]. Так, отмечено парадоксальное увеличение частоты метастатического поражения центральной

Таблица 4. Характеристика методов лечения церебральных метастазов

Table 4. The characteristics of treatment modalities of brain metastases

Характеристика Parameter	Число случаев Number of cases	
	абс. abs.	%
Хирургическое лечение Surgery		
Объем резекции: Extent of resection:		
тотально total	43	82,7
субтотально subtotal	9	17,3
Применение флуоресцентной диагностики Using of fluorescence guidance	45	87
Применение ИОМ (при локализации в ФЗЗ): Using of INM (in case of SFA involvement):		
картирование моторных и сенсорных зон motor and sensory zones evolvment	10	3
операции с пробуждением awake surgery	19,2	5,8
Лучевая терапия Radiation therapy		
Проводилась Takes place	19	36,5
Не проводилась None	17	32,7
Нет данных Data absent	16	30,8
Срок после операции, сут Time after surgery, days	Медиана Mediane	95 % ДИ 95 % CI
	32	20–47
Химиотерапия Chemotherapy		
Проводилась Takes place	25	48
Не проводилась None	10	19,2
Нет данных Data absent	17	32,8
Срок после операции, дни Time after surgery, days	Медиана Mediane	95 % ДИ 95 % CI
	22	19–32

Примечания. ИОМ – интраоперационный электрофизиологический мониторинг; ФЗЗ – функционально значимые зоны головного мозга.

Note. INM – intraoperative neuromonitoring; SFA – significant functional areas of the brain.

Таблица 5. Характеристика послеоперационного периода

Table 5. The characteristics of post-op period

Параметр Parameter	Значение Value
Катамнез: Follow-up:	
медиана длительности (95 % ДИ), мес duration mediane (95 % CI), mo	6,5 (6,3–13,5)
летальные исходы*, n (%) exitus lethalis*, n (%)	20 (38,5)
Медиана длительности пребывания в стационаре (95 % ДИ), дни Overall treatment duration mediane (95 % CI), day	17,5 (17,2–22,0)
Ранние осложнения, n (%) Earlier complications, n (%)	6 (11,5)

*Причина летального исхода: инфаркт миокарда – 1, прогрессирование заболевания – 19 пациентов (из них с преимущественно внечерепным распространением – 13, с формированием множественных церебральных аневризм и лептоменингеальным распространением – 6).

*Causes of death: 1 patient died from myocardial infarct, mortality was associated with intracranial tumor progression – 19 cases (with extracranial progression – 13, with multiple cerebral metastasis formation and leptomeningeal spreading – 6).

нервной системы, связанное с появлением эффективных методов лечения первичных опухолей [7]. При отсутствии лечения медиана общей выживаемости больных после обнаружения ЦМ составляет 4–6 мес [8].

Результаты исследования соответствуют данным мировой литературы – наиболее частые источники ЦМ: рак легкого, молочной железы, меланома, колоректальный рак и рак почки [7].

Лечение пациентов с ЦМ требует междисциплинарного подхода, сочетающего усилия нейрохирургов, онкологов, специалистов в области ЛТ и ХТ, лучевой диагностики и ряда других специальностей.

Показание к хирургическому лечению (класс доказательности А) – наличие солитарного ЦМ в сочетании с удовлетворительным состоянием пациента (более 70 баллов по шкале Карновского) и отсутствие внечерепных метастазов. Удаление солитарных ЦМ сказывается не только на увеличении продолжительности жизни, но и улучшает ее качество за счет регресса внутричерепной гипертензии и возможности прекратить терапию стероидными гормонами. Существуют исследования, согласно которым при наличии нескольких ЦМ удаление крупного, клинически проявляющегося метастаза имеет преимущество перед консервативным подходом [9]. Сохранение приемлемого качества жизни пациентов – приоритетная задача в хирургии ЦМ, задача первого плана перед стремлением к супрамаргинальной резекции в случае локализации ЦМ в ФЗЗ головного мозга. В таких ситуациях целесообразным становится применение технологий ИОМ, в частности

операций с пробуждением. Расположение ЦМ в ФЗЗ головного мозга, вероятно, не влияет на продолжительность жизни после хирургического лечения. По-видимому, это связано с широким применением ИОМ в сочетании с нейронавигацией и микрохирургической техникой, что позволяет выполнять обширную резекцию опухолевой ткани с минимальным риском нарастания неврологического дефицита. Подавляющее большинство (82,7 %) ЦМ в исследовании удалено тотально, чему в немалой степени способствовало применение ИФД, позволяющей определить инвазию опухолевой ткани при инфильтративном характере роста ЦМ.

Учитывая стремительную прогрессию метастатического поражения головного мозга, возобновление адьювантной терапии после хирургического лечения должно происходить в ранние сроки. В связи с этим целесообразно концентрировать пациентов с ЦМ в многопрофильных стационарах, обладающих возможностью обеспечить преемственности в лечении.

Одна из нерешенных на сегодняшний день проблем в лечении ЦМ — низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [10], в том числе для большинства противоопухолевых препаратов. Так, по данным W.M. Pardridge (2005), 98 % химиопрепаратов, имеющих лицензию FDA, не проникают через ГЭБ [11]. Частичного решения этой проблемы (применительно к лечению глиобластомы) удалось добиться путем модифицированного метода регионарной (интракаротидной) химиоинфузии с применением метода временного открытия ГЭБ [12, 13]. Установлено, что интраартериальное введение бевацизумаба позволяет добиться существенно большей его концентрации в веществе головного мозга, чем при внутривенном [14].

Перспективный метод медикаментозного лечения онкологических заболеваний с формированием ЦМ — применение ингибиторов ключевых точек иммунитета [15]. В настоящем исследовании не было пациентов, получавших терапию препаратами этой группы.

Вопрос оптимального сочетания различных вариантов ХТ и ЛТ с таргетной терапией, стереотаксической радиохирургией и экспериментальными методами лечения также остается дискуссионным [16–18].

Облучение всего головного мозга — базовая методика ЛТ у пациентов с ЦМ. В настоящее время изучаются методы преодоления нейротоксических эффектов ЛТ, в частности развития когнитивных и мнестических нарушений. Так, в III фазе рандомизированного исследования NRG Oncology CC001 показано, что избегание лучевого воздействия на структуры гиппокампа в сочетании с терапией акатинолом позволяют существенно снизить степень когнитивных нарушений после облучения всего головного мозга [19].

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) показала свою эффективность как пред- и послеоперационный метод ЛТ, снижающий частоту развития радиоиндуци-

рованных осложнений [20, 21]. Кроме того, СРХ служит оптимальным методом лечения множественных ЦМ. В настоящем исследовании не было пациентов, проходивших СРХ в пред- и послеоперационном периодах.

Нерешенная на сегодняшний день проблема в лечении ЦМ — развитие лучевого некроза после применения различных вариантов ЛТ. В последние несколько лет изучается применение бевацизумаба [22] и гипербарической оксигенотерапии [23] как дополнение, а в рефрактерных случаях — как альтернатива пульс-терапии кортикостероидами.

Один из современных малоинвазивных методов лечения ЦМ — МР-фокусированная лазерная термоабляция [24, 25]. Несмотря на то что теоретическая основа метода разработана в 70-е годы XX века, наиболее крупные серии наблюдений к 2015 г. насчитывали до 20 пациентов. На сегодняшний день этот метод служит дополнительной опцией, применение которой возможно в сочетании с хирургическим лечением, ЛТ и ХТ, но не в качестве самостоятельного метода лечения [26]. Показания к применению методики, по данным литературы, — первичные и рецидивные ЦМ глубинной локализации диаметром 1–3 см, а также ЦМ, не чувствительные к ЛТ [7]. Авторам неизвестно о применении лазерной термоабляции для лечения ЦМ в лечебных учреждениях Российской Федерации.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций по лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга, в современной медицинской литературе недостаточно представлены исследования с высоким классом доказательности, посвященные анализу результатов лечения больных с ЦМ. Вопросы оптимального подхода к лечению пациентов с ЦМ в будущем возможно разрешить с помощью проспективных исследований со значительно большим объемом групп сравнения или метаанализа накопленных сведений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастазирование в головной мозг более характерно для меланомы и рака легкого (характеризуются худшим прогнозом). Большинство метастазов локализуются супратенториально и часто вызывают развитие гипертензионно-дислокационного синдрома. Местоположение церебральных метастазов, отношение к функционально значимым зонам не влияли на выживаемость. Стоит отметить, что в серии не было стволовой локализации, а срок от выявления церебральных метастазов до их удаления не превышал 76 сут. Линейный регрессионный анализ показал, что факторы, влияющие на продолжительность жизни после хирургического лечения, — морфология и объем метастаза, наличие гипертензионно-дислокационного синдрома, радикальность удаления, состояние пациента при

поступлении (индекс Карновского), наличие ранних осложнений.

Ограничения исследования. Несмотря на значительное количество (около 350) пациентов с церебральными метастазами в нейрохирургическом и радиологическом центрах за последние 7 лет, только в 54 случаях имелись медицинские сведения, соответствующие критериям включения. Дальнейшее разделение

выборки на подгруппы для проведения сравнений делает часть выводов статистического анализа нерепрезентативными. В данном исследовании не проводилось разграничение пациентов с различными морфологическими типами рака легкого, характеризующимися разной степенью пролиферативной активности первичной опухоли, чувствительностью к системной и лучевой терапии и, следовательно, прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DeAngelis L.M. Intracranial Metastases. In: Neurologic Complications of Cancer. *Neuro Oncol* 2009;11(1):96–7. DOI: 10.1215/15228517-2008-118.
- Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500. DOI: 10.1056/NEJM199002223220802.
- Голанов А.В., Банов С.М. и др. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2016;80(4):89–100. [Golovan A.V., Banov S.M. et al. Treatment of patients with brain metastases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko* = *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2016;80(4):89–101. (In Russ., in Eng.). DOI: 10.17116/neiro201680489-100.
- Древал О.Н. Нейрохирургия: Руководство в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 864 p. [Dreval O.N. *Neurosurgery: A guide in 2 vol.* Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 864 p. (In Russ.).]
- O'Connell K., Romo C.G., Grossman S.A. Brain metastases as a first site of recurrence in patients on chemotherapy with controlled systemic cancers: An increasingly urgent clinical scenario. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):e13590. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e13590.
- Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Щербук Ю.А. и др. Лечебная тактика при раке почки с метастатическим поражением центральной нервной системы. Практическая онкология 2005;6(3):172–7. [Gaidar B.V., Parfenov V.E., Shcherbuk Yu.A. et al. Treatment strategy for kidney cancer with CNS metastasis. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical oncology* 2005;6(3):172–7. (In Russ.).]
- O'Halloran P.J., Gutierrez E., Kalyvas A. et al. Brain metastases: A modern multidisciplinary approach. *Can J Neurol Sci* 2021;48(2):189–97. DOI: 10.1017/cjn.2020.224.
- Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2012;76(2):70–6. [Rotin D.L. Clinico-morphological and molecular-biological aspects of cerebral metastases development. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko* = *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2012;76(2):70–6. (In Russ.).]
- Vogelbaum M.A., Suh J.H. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1289–94. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6235.
- de Boer A.G., Gaillard P.J. Drug Targeting to the Brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:323–55. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105237.
- Pardridge W.M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRX* 2005;2(1):3–14. DOI: 10.1602/neurorx.2.1.3.
- Neuwelt E.A., Maravilla K.R., Frenkel E.P. et al. Osmotic blood-brain barrier disruption. Computerized tomographic monitoring of chemotherapeutic agent delivery. *J Clin Invest* 1979;64(2):684–8. DOI: 10.1172/JCI109509.
- van Tellingen O., Yetkin-Arik B., de Gooijer M.C. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment. *Drug Resist Updat* 2015;(19):1–12. DOI: 10.1016/j.drug.2015.02.002.
- Zawadzki M., Walecki J., Kostkiewicz B. et al. Republished: Real-time MRI guidance for intra-arterial drug delivery in a patient with a brain tumor: technical note. *J Neurointerv Surg* 2019;11(8):e3. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014469.rep.
- Hendriks L.E., Henon C., Auclin E. et al. Outcome of patients with non-small cell lung cancer and brain metastases treated with checkpoint inhibitors. *J Thorac Oncol* 2019;14(7):1244–54. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.02.009.
- Hardesty D.A., Nakaji P. The current and future treatment of brain metastases. 2016;3:30. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00030.
- Банов С.М., Смолин А.В., Насхлеташвили Д.Р. и др. Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг. Злокачественные опухоли 2016;4S1(21):74–80. [Banov S.M., Smolin A.V., Naskhletashvili D.R. et al. Target therapy with radiosurgery in patients with cerebral metastasis. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant tumours* 2016;4S1(21):74–80. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-74-80.
- Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Рак В.А., Викторова О.А. Радиохирургическое лечение метастазов рака яичников в головной мозг. Лучевая диагностика и терапия 2020;11(3):104–10. [Tokarev A.S., Evdokimova O.L., Rak V.A., Viktorova O.A. Radiosurgical treatment for brain metastases of ovarian cancer. *Lučevaya diagnostika i terapiya* = *Diagnostic radiology and radiotherapy* 2020;11(3):104–10. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-3-104-110.
- Brown P.D., Gondi V., Pugh S. et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1019–29. DOI: 10.1200/JCO.19.02767.
- Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Банов С.М. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81(6):108–15. [Vetlova E.R., Golovan A.V., Banov S.M. A modern strategy of combined surgical and radiation treatment in patients with brain metastases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* =

- Burdenko's Journal of Neurosurgery 2017;81(6):108–15. (In Russ., in Eng.]. DOI 10.17116/neiro2017816108-115.
21. Никитин Д.И., Зубаткина И.С., Иванов П.И. Радиохирургическое лечение метастазов почечно-клеточного рака на аппарате «Гамма-нож». Русский медицинский журнал 2017;(16):1164–8. [Nikitin D.I., Zubatkina I.S., Ivanov P.I. Radiosurgical treatment of metastases of renal cell carcinoma on the apparatus "Gamma-knife". Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal 2017;(16):1164–8. (In Russ.)].
22. Delishaj D., Ursino S., Pasqualetti F. et al. Bevacizumab for the treatment of radiation-induced cerebral necrosis: A systematic review of the literature. J Clin Med Res 2017;9(4):273–80. DOI: 10.14740/jocmr2936e.
23. Co J., de Moraes M.V., Katznelson R. et al. Hyperbaric oxygen for radiation necrosis of the brain. Can J Neurol Sci 2020;n47(1):92–9. DOI:10.1017/cjn.2019.290.
24. Jethwa P.R., Barrese J.C., Gowda A. et al. Magnetic resonance thermometry-guided laser-induced thermal therapy for intracranial neoplasms: initial experience. Neurosurgery 2012;71(1 Suppl):133–44;144–5. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31826101d4.
25. Rahmathulla G., Recinos P.F., Kamian K. et al. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: A review of its current clinical applications. Oncology 2014;87(2):67–82. DOI: 10.1159/000362817.
26. Mirza F.A., Mitha R., Shamim M.S. Current role of laser interstitial thermal therapy in the treatment of intracranial tumors. Asian J Neurosurg 2020;15(4):800–8. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_185_20.

Вклад авторов

А.В. Станишевский: сбор и статистическая обработка данных, написание статьи;
 Ш.Х. Гизатуллин: разработка концепции исследования, научное редактирование статьи, общее руководство;
 А.В. Смолин: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, научное редактирование статьи;
 Е.В. Крюков: научное редактирование статьи, общее руководство.

Authors' contributions

A.V. Stanishevskiy: obtaining data and statistical analysis, article writing;
 Sh.Kh. Gizatullin: research idea of the study, scientific editing of the article, overall leadership;
 A.V. Smolin: research design of the study, statistical analysis, scientific editing of the article;
 E.V. Kryukov: scientific editing of the article, overall leadership.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Станишевский / A.V. Stanishevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2615-269X>
 Ш.Х. Гизатуллин / Sh.Kh. Gizatullin: <https://orcid.org/0000-0002-2953-9902>
 А.В. Смолин / A.V. Smolin: <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>
 Е.В. Крюков / E.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee.