

*С.М. Банов, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина,
А.Х. Бекяшев, А.А. Потапов*

Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг

ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ России, Москва

Несмотря на существенные успехи в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, лечение пациентов с метастазами в головном мозге остается серьезной проблемой. В большинстве случаев эти пациенты требуют мультидисциплинарного подхода в лечении, который включает нейрохирургическое лечение, радиотерапию и лекарственное лечение (химиотерапия и таргетная терапия).

Лекарственное лечение пациентов с метастазами в головном мозге имеет низкую эффективность, однако, в связи с достижениями в изучении биологии опухоли, выявлением молекулярно-генетических мишеней, появлением таргетной терапии и ингибиторов точек иммунного ответа роль лекарственного лечения в этой группе пациентов постепенно изменяется.

В течение многих лет хирургический метод считался лишь способом паллиативного лечения, однако современные исследования показали, что большое значение в увеличении выживаемости после хирургического лечения имеет тщательный отбор больных. Новейшие технологии хирургического лечения значительно расширили показания к проведению нейрохирургической операции и снизили послеоперационную летальность, связанную с удалением метастазов из головного мозга. Несмотря на то, что проведение облучения всего головного мозга после проведения хирургического лечения снижает риск развития интракраниальных рецидивов, имеется тенденция к отказу от облучения всего головного мозга в пользу проведения локальной стереотаксической радиотерапии ложа удаленного метастатического очага.

Развитие методик радиохирургического лечения с использованием аппаратов «Гамма нож», «Кибер Нож» и линейных ускорителей с микро-многолепестковыми коллиматорами существенно изменило результаты лечения пациентов с метастазами в головном мозге, что позволило сформулировать новые принципы лечения этой популяции пациентов.

Радиохирургия обеспечивает стабильные результаты с воспроизводимым локальным контролем как в случае одиночных, так и в случае множественных метастазов в головном мозге. В настоящее время радиохирургическое лечение применяется у пациентов с множественными метастазами в головном мозге.

Многочисленные исследования свидетельствуют о высоком показателе локального контроля опухоли после радиохирургического лечения у этой когорте пациентов. Высокая локальная эффективность, сохранение когнитивных функций мозга, амбулаторного лечения и возможность продолжения системного лечения в запланированном объеме являются факторами в пользу малоинвазивного подхода к лечению МГМ с применением радиохирургических методик.

Настоящий обзор подводит итог текущих литературных данных, посвященным результатам хирургического, радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с акцентом на выживаемость, локальный контроль, дистантное метастазирование, качество жизни, а также на потенциальные комбинации существующих методов лечения

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, хирургическое и лучевое лечение

Метастазы в головной мозг (МГМ) злокачественных опухолей — наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день. Поэтому, эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [3, 38].

В настоящее время, локальное лечение (стереотаксическая радиотерапия и хирургическое

лечение) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Системная химиотерапия у пациентов с МГМ, учитывая наличие гематоэнцефалического барьера и особенности кровоснабжения головного мозга, носит дополнительный характер.

В данной статье представлен обзор основных методов лечения пациентов с МГМ.

Эпидемиология

Метастазы в головной мозг встречаются в 10 раз чаще, чем все первичные опухоли головного мозга. Различные исследования показывают, что симптоматические метастазы в головном мозге выявляются у 8-10% всех онкологических пациентов. В результате увеличения общей выживаемости онкологических пациентов благодаря успехам лекарственного лечения, а также улучшению диагностики, частота выявления МГМ увеличивается [46].

Источником МГМ у взрослых чаще всего является рак легких (40%), рак молочной железы (10-20%), рак почки (5-7%), меланома (от 3 до 15% в разных странах Европы), рак желудочно-кишечного тракта (4-6%) и рак матки (5%). В 5% случаев при появлении МГМ первичный очаг не выявляется [10].

Наиболее высокий метастатический потенциал распространения в головной мозг имеет меланома и мелкоклеточный рак легкого. Метастазы меланомы в головной мозг на фоне экстракраниальной диссеминации процесса ко второму году наблюдения развиваются у 80% пациентов. Приблизительно в 37-50% всех случаев метастатическое поражение головного мозга проявляется в виде солитарного очага, в 50-63% случаев метастазы имеют множественный характер [40].

Патогенез

Мозг — это уникальный «орган-мишень», который характеризуется наличием гематоэнцефалического барьера и отсутствием лимфатического дренажа. Развитие МГМ происходит вследствие гематогенной диссеминации опухолевых клеток из первичного очага, с последующей фиксацией на эндотелии микрососудистого русла, проникновением в паренхиму мозга, что сопровождается неоангиогенезом и клеточной пролиферацией.

Высокое содержание хлорида в межклеточной жидкости препятствует образованию клонов из клеток эпителиального происхождения. Вероятно, что особая среда мозга привлекает клетки нейроэпителиального происхождения,

такие как клетки рака легкого или меланомы. Это объясняет различия в частоте регистрации МГМ различных по морфологии первичных опухолей. Клетки метастатической меланомы и клетки нейронных субпопуляций имеют общий эмбриогенез, что обуславливает высокую частоту развития метастазирования меланомы в головной мозг [49].

Интракраниальные метастазы могут локализоваться в разных анатомических образованиях мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80-85%, метастазы в мозжечок — 10-15%, в ствол мозга — 3-5%, поражение мозговых оболочек — 1-2%. Такое распределение, вероятно, зависит от особенностей кровоснабжения. Чаще опухолевые клетки фиксируются на эндотелии капилляров на границе серого и белого вещества головного мозга [10].

Диагностика и визуализация

Основанием заподозрить метастатическое поражение головного мозга у онкологического больного является появление неврологической симптоматики. Основными клиническими проявлениями метастазирования в головной мозг являются головная боль, неврологический дефицит и эпилептические приступы. Нейропсихологическое тестирование выявляет когнитивные нарушения в 65% случаев, в основном у пациентов с множественными метастазами [19].

Стандартом нейровизуализации МГМ является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния. Обычно на МРТ метастазы не визуализируются в T1 режиме без контрастного усиления, но выявляются как очаги повышенного сигнала в T1 режиме после контрастного усиления. МГМ часто имеют округлую форму, нередко с зоной некроза внутри, обычно хорошо отграничены от мозгового вещества. В МГМ меланомы, рака почки, колоректального рака и хориокарциномы нередко выявляются как интра- так и экстракраниальные кровоизлияния, определяемые как очаги гиперинтенсивного сигнала в T1 режиме без контрастного усиления. Часто вокруг МГМ наблюдается перифокальный отек в виде зон повышенного сигнала в T2 режиме и FLAIR, иногда значительно выраженный даже при небольших метастатических узлах, с формированием масс-эффекта [7].

Применение МРТ с увеличенными дозами контрастирования у пациентов со стереотаксической рамой позволяет визуализировать на 34-40% больше метастатических очагов, чем на предшествующих диагностических МРТ [30].

Имеются данные, показывающие, что у 6% пациентов визуализировались дополнительные метастатические очаги на МРТ, выполненной в

день радиохирургии при толщине среза 1–2 мм в сравнении с ранее выполненной диагностической МРТ с толщиной среза 3–5 мм [47].

Контрастирование метастатических очагов — динамический процесс. Задержка сканирования на 10–25 минут после введения контрастного вещества позволяет визуализировать дополнительные метастатические очаги и провести радиохирургическое лечение всех выявленных очагов. Между 1-м и 2-м сканированием с интервалом 15 минут после введения контраста у 41,2% пациентов выявлялись от 1 до 14 дополнительных МГМ [41].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является одним из основных методов лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Совершенствование технологий хирургического лечения значительно расширило возможности метода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга [2]. Длительное время хирургическое лечение МГМ ограничивалось только рамками паллиативной помощи, однако, в последнее время в нескольких проспективных исследованиях были определены группы пациентов, для которых проведение хирургического лечения обеспечивает увеличение общей выживаемости [70].

Основными целями хирургического вмешательства наряду с установлением (или подтверждением) гистологического диагноза, являются локальный контроль интракраниальных метастазов, уменьшение неврологической симптоматики, сохранение функционального статуса, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости [8, 61].

Локализация МГМ вне функциональных зон мозга, возможность тотального удаления, проведения послеоперационной визуализации для оценки степени радикальности удаления опухоли и дальнейшего послеоперационного наблюдения являются наиболее важными прогностическими факторами достижения хорошего локального контроля МГМ [59].

Факторы прогноза лучшей выживаемости пациентов с МГМ включают: наличие одиночного МГМ, доступного для тотального хирургического удаления, отсутствие экстракраниальной прогрессии, высокий функциональный статус пациента, отсутствие лептопахименингеальной диссеминации, а также отсутствие или минимальные проявления неврологических расстройств.

В рандомизированном исследовании R.A. Patchell [52] показано преимущество комбинированного лечения (хирургического лечения и облучения всего головного мозга) в сравнении

с биопсией и облучением всего головного мозга (ОВГМ) у пациентов с одиночным МГМ. Выживаемость пациентов после хирургического лечения составила 40 недель в сравнении с пациентами после биопсии и ОВГМ (15 недель). Также в группе хирургического лечения у пациентов были более высокие показатели локального контроля и длительности сохранения высокого функционального статуса.

Позднее, в рандомизированном исследовании, сравнивающим эффективность комбинированного лечения (хирургического лечения и ОВГМ) и только хирургического лечения у пациентов с одиночным МГМ, R.A. Patchell et al. [51] показали лучший интракраниальный контроль в группах комбинированного лечения в сравнении с только хирургическим лечением, однако показатели общей выживаемости и длительность сохранения высокого функционального статуса в обеих группах были идентичны.

Для метастатических очагов, вызывающих нарастающую неврологическую симптоматику, хирургическое удаление очага является единственным эффективным методом обеспечения немедленной помощи и ликвидации угрожающих жизни симптомов.

У пациентов с наличием резистентных к лекарственной терапии судорожных приступов, ассоциированных с наличием метастатического очага, проведение хирургического лечения может обеспечить быструю ликвидацию судорожной активности [57].

Поскольку крупные очаги (максимальный диаметр очага более 2,5 см в диаметре или более 10 см³) чаще всего вызывают неврологическую симптоматику, то применение хирургического лечения в этой клинической ситуации является оправданным [48].

Относительным противопоказанием для хирургического лечения является наличие множественных МГМ. Хотя в отдельных клинических ситуациях пациенты могут получить улучшение качества жизни от проведения хирургического лечения, однако достижение увеличения общей выживаемости в этой группе пациентов представляется сомнительным [55].

У пациентов с интракраниальными рецидивами МГМ, стабилизацией экстракраниальной болезни и высоким функциональным статусом можно достичь увеличения общей выживаемости после хирургического удаления рецидива МГМ [15]. Хирургическое лечение, безусловно, является важной лечебной опцией для пациентов с наличием проявлений симптоматического радионекроза после стереотаксической радиотерапии [67].

Таким образом, основными целями хирургического лечения пациентов с МГМ являются

улучшение неврологического, функционального статуса, качества жизни, морфологическая верификация процесса, а также увеличение общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях.

Локальный контроль является важным аспектом в лечении пациентов с МГМ. По данным T.R. Patel et al. [53], у 46% пациентов после хирургического лечения развивается локальный рецидив. Поэтому хирургическая методика удаления МГМ оказывает существенное влияние на частоту локального рецидива. Применение методики удаления очага единым блоком позволяет снизить частоту локального рецидива до 14%.

Однако, такой подход, обоснованный с точки зрения общей онкологии, далеко не всегда применим в нейрохирургической практике вследствие необходимости особо деликатных манипуляций на головном мозге. Удаление метастаза единым блоком может быть более обосновано в случае его локализации в задней черепной ямке, когда имеется риск лептоменингеального распространения или нарушения ликвородинамики [22].

Для снижения риска локального рецидива H. Yoo et al. [72] предложили методику микроскопической тотальной резекции, когда нормально выглядящая перифокальная паренхима мозга удаляется вокруг очага на глубину 5 мм с помощью ультразвукового аспиратора. В проспективном исследовании микроскопическое тотальное удаление очага привело к снижению локального рецидива на сроке 12 мес. с 59% при фрагментарной полной резекции до 29% в случае микроскопической тотальной резекции.

Таким образом, удаление МГМ единым блоком и применение микроскопической тотальной резекции являются весьма эффективными в снижении риска локального рецидива после хирургического лечения.

С учетом высокого риска локальных рецидивов после хирургического лечения проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде является стандартной лечебной опцией.

В ретроспективном исследовании S.R. Smalley [64] проведена оценка эффективности облучения всего головного мозга у пациентов после хирургического лечения с одиночным МГМ. Частота локальных рецидивов в группах послеоперационного ОВГМ и в группе наблюдения составила 21% и 85%, соответственно ($p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости была больше в группе комбинированного лечения в сравнении с группой наблюдения (21 месяцев и 11,5 месяцев соответственно).

В рандомизированном исследовании EORTC 22952-26001 показали снижение частоты локальных рецидивов (с 59% до 27%) и дистантных

метастазов (с 42% до 23%) в группе хирургического лечения и ОВГМ в сравнении с только хирургическим лечением, однако показатели общей выживаемости в группах были идентичны [34].

Таким образом, несмотря на явное уменьшение частоты интракраниальных рецидивов, а также учитывая риск нейрокогнитивных нарушений после ОВГМ, роль этого метода в увеличении общей выживаемости еще предстоит уточнить [50].

Альтернативой ОВГМ являются методы стереотаксической радиотерапии ложа МГМ после хирургического лечения. Это лечение показывает меньшую токсичность и более высокий локальный контроль метастатических очагов [1, 23].

В ряде исследований показано преимущество стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования перед радиохирургическим лечением для облучения ложа удаленного МГМ, так как объем облучаемой послеоперационной полости достаточно большой, что требует снижения дозы при радиохирургии, что в свою очередь приводит к неудовлетворительному локальному контролю [23].

Таким образом, хирургическое лечение у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии 1–2 очагов с максимальным диаметром 2,5 см и более;
- при наличии очагов любого размера с выраженным перифокальным отеком и/или симптоматическим масс-эффектом, при угрозе блокирования ликворных путей;
- для морфологической верификации диагноза;
- при наличии интракраниальных рецидивов после ОВГМ или радиохирургии;
- при наличии симптоматического радионекроза, резистентного к проводимой терапии;
- при нарастающей неврологической симптоматике (включая судорожные припадки).

Радиотерапия у пациентов с метастазами в головной мозг

Радиотерапия является, наряду с хирургическим лечением, основным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Развитие радиотерапии начинается с основополагающих работ J. Chao [20], который в 1954 году опубликовал первые результаты облучения всего головного мозга у 38 пациентов с интракраниальными опухолями и L. Leksell, опубликовавшего в 1951 году в журнале «Acta chirurgica scandinavica» методику «стереотаксической радиохирургии в мозге». В настоящее время радиотерапия пациентов с МГМ существенно эволюционировала

от методики облучения всего головного мозга до стереотаксической радиотерапии (в режиме радиохирургии или гипофракционирования) и её комбинации с другими лечебными опциями.

Облучение всего головного мозга

Длительное время ОВГМ было основным методом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В современную эпоху ОВГМ по-прежнему применяется в определенных клинических ситуациях, когда проведение хирургической резекции или стереотаксической радиотерапии не представляется возможным или целесообразным [27].

Стандартным режимом фракционирования ОВГМ считается 30 Гр за 10 фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе общей выживаемости, низком функциональном статусе пациента или в случае повторного проведения ОВГМ оптимальным режимом фракционирования является схема 20 Гр за 5 фракций [58].

В случае множественных МГМ применение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения, как правило, является оптимальной лечебной опцией, так как направлено на ликвидацию как визуализируемых МГМ, так и микрометастазов. Исследования показали улучшение клинической симптоматики у 64–83% больных и увеличение медианы общей выживаемости с 1 месяца без лечения до 3–7 месяцев после применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [20, 27].

У пациентов с мелкоклеточным раком легкого ОВГМ применяется в случае полной (или частичной) регрессии первичного и других экстракраниальных метастатических очагов после химиотерапии с целью профилактики развития новых МГМ [63].

В исследовании RTOG 0214 сообщили о снижении риска развития МГМ после профилактического ОВГМ у больных немелкоклеточным раком легкого, однако не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости [29].

Другие исследования показали положительный эффект от ОВГМ в виде снижения риска интракраниальной прогрессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [35]. Негативным фактором при выборе опции ОВГМ у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости является недостаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. ОВГМ может быть сомнительной опцией при радиорезистентных метастазах, при этом 12-месячный локальный контроль не превышает 15% [60]. ОВГМ

ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастет с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [24].

В рандомизированном исследовании QUARTZ у пациентов с метастатическими очагами, не подходящими для проведения локальных методов лечения (хирургия или стереотаксическая радиотерапия), в группе ОВГМ (20 Гр за 5 фракций) и стероидной терапии в сравнении с проведением только стероидной терапии не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости. Результаты исследования подчеркивают необходимость уточнения группы пациентов, где симптоматическая терапия будет являться оптимальным решением [45].

В настоящее время проведение ОВГМ в самостоятельном варианте должно рассматриваться как недостаточное лечение у пациентов с МГМ и хорошим прогнозом, так как проспективные, рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает недостаточный по величине и ограниченный по времени контроль МГМ, без увеличения общей выживаемости.

Таким образом, облучение всего головного мозга у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии экстракраниальной прогрессии и ограниченных резервов системного лечения;
- при наличии множественных МГМ (10 и более очагов);
- при наличии лептоменингеального поражения;
- при наличии крупных МГМ (более 2,5 см в диаметре) и противопоказаниях к проведению хирургического лечения и стереотаксической радиотерапии;
- после хирургического лечения одиночного МГМ;
- при наличии интракраниальных рецидивов после хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

Стереотаксическая радиотерапия пациентов с МГМ

Стереотаксическая радиотерапия – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающие прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четкой отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. Величина дозы ионизирующего излучения ограничивается риском развития постлучевых осложнений. Стереотаксическая

радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2 до 7) фракций.

Радиохирургия

В последние десятилетия стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с МГМ. Имеющиеся клинические данные подтверждают важную роль стереотаксической радиохирургии в достижении высокого локального контроля метастазов в головном мозге [4, 6, 40].

Ранние клинические исследования эффективности комбинации радиохирургии и ОБГМ в сравнении с применением только ОБГМ у пациентов с ограниченными (4 и менее) метастазами в головном мозге показали преимущество комбинированного лечебного подхода, обеспечивающего лучший интракраниальный контроль, более длительное сохранение высокого функционального статуса в сравнении с только ОБГМ. Однако, увеличения общей выживаемости в группе комбинированного лечения в сравнении с применением только ОБГМ достичь не удалось [12, 36].

Повторный анализ результатов исследования RTOG 9805, проведенный через 10 лет, показал преимущество общей выживаемости в группе комбинированного лечения у пациентов с RPA 1 классом или с одиночным МГМ [65].

В более поздних исследованиях проводилась оценка эффективности комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) в сравнении с применением только радиохирургического лечения. Одной из причин смещения акцентов исследований стала высокая частота нейрокогнитивных расстройств у пациентов после проведения комбинированного лечения [14, 18].

В рандомизированном исследовании EORTC 22952-26001 показано снижение частоты локальных рецидивов (с 31% до 19%) и дистантных метастазов (с 48% до 33%) в случае добавления к радиохирургии ОБГМ, однако увеличения общей выживаемости в группе комбинированного лечения в сравнении с только радиохирургическим лечением достичь не удалось [35].

Несмотря на споры вокруг результатов представленных исследований, отсутствие преимуществ в выживаемости, увеличение риска радионекроза и потенциально худшего когнитивного результата в группе комбинированного лечения (радиохирургии и ОБГМ) сделали применение радиохирургии в самостоятельном варианте лечения предпочтительным первоначальным ва-

риантом лечения у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и максимальным диаметром очагов менее 2,5-3 см [68].

Для радиорезистентных опухолей до 2,5 см в диаметре, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак, саркома, радиохирургия становится основным лечебным подходом, поскольку применение ОБГМ в лечении таких опухолей имеет низкую эффективность и высокую нейротоксичность [43].

Становится более определенной роль радиохирургии в лечении пациентов с множественными (5 и более очагов) метастазами в головном мозге. В проспективном многоцентровом когортном исследовании JLGK0901 сообщили, что применение радиохирургии в группах пациентов с 2-4 и 5-10 МГМ обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости. Тем не менее, у пациентов с 5-10 МГМ было отмечено увеличение числа случаев развития новых (дистантных) МГМ, что определяет необходимость проведения повторного локального лечения [71].

Роль радиохирургии для лечения пациентов с МГМ до 2,5 см в диаметре значительно расширилась в последнее десятилетие. Радиохирургия может использоваться в самостоятельном варианте лечения, в комбинации с ОБГМ, до или после проведения ОБГМ. Радиохирургия дает высокие показатели локального контроля МГМ, особенно в случае радиорезистентных опухолей. Несмотря на то, что радиохирургия позволяет избежать ухудшения нейрокогнитивных функций, она не влияет на риск развития новых (дистантных) МГМ, что может потребовать проведения повторного локального лечения (хирургического лечения, радиохирургии, ОБГМ).

В ретроспективном исследовании А.В. Голанова и др. [5] представлены результаты радиохирургического лечения 572 пациентов с первично выявленными МГМ. Медиана общей выживаемости пациентов в исследовании составила 10,5 месяцев, а общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяцев — 46,1% и 27,9% соответственно. Медиана развития дистантных метастазов составила 8,8 месяцев с выживаемостью без развития дистантных метастазов на сроке 12 и 24 месяцев — 37,8% и 24,1%. С учетом высокого риска развития дистантных метастазов, проведение МРТ мониторинга головного мозга и повторного локального лечения (радиохирургия, операция, ОБГМ) приводит к увеличению общей выживаемости: 74,1% и 44,0% на сроке 12 и 24 месяцев. Исходя из полученных данных, наиболее оптимальной опцией для пациентов с МГМ является радиохирургическое лечение с последующим проведением локального лечения в случае развития интракраниальных рецидивов.

Таким образом, стереотаксическую радиотерапию в режиме радиохирургии у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии множественных МГМ (до 10 очагов) с максимальным диаметром до 2,5 см без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;
- после хирургического лечения крупного МГМ и наличии до 10 оставшихся после операции метастатических очагов, пригодных для проведения радиохирургического лечения;
- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОВГМ, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

Гипофракционирование

Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) в режиме гипофракционирования имеет несколько потенциальных преимуществ, включающих: снижение токсичности лечения, особенно в случае крупных метастазов или тех очагов, которые локализируются в критических структурах мозга, улучшение локального контроля за счет увеличения общей суммарной дозы радиации. СРТ в режиме гипофракционирования является лучшей альтернативой ОВГМ, поскольку ОВГМ в этой клинической ситуации имеет сомнительную эффективность и отчетливую нейротоксичность [1, 62].

Результаты ряда исследований показывают эффективность и приемлемую токсичность стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования у пациентов с крупными МГМ (более 2,5 см в диаметре) и/или очагами, расположенными в непосредственной близости от критических структур мозга [33, 37].

Симптоматические метастазы в головной мозг часто имеют крупные размеры. С одной стороны, увеличение размеров МГМ требует увеличения дозы ионизирующего излучения, что приводит к увеличению риска развития постлучевых осложнений после проведения радиохирургии. С другой стороны, снижение дозы ниже 20 Гр, по данным М. Shehata [62] приводит к ухудшению локального контроля метастатических очагов. Именно это делает сомнительным применение стереотаксической радиохирургии для лечения крупных (более 2,5 см в диаметре) МГМ.

Имеющиеся ретроспективные исследования показали лучшие показатели локального контроля и неврологической токсичности режима гипофракционирования в сравнении с радиохирургией, даже несмотря на то, что у пациентов в группе гипофракционирования, как правило, преобладали очаги большего объема или локализованные в критических структурах мозга [44].

Перспективные исследования сравнения стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования и радиохирургии метастатических очагов, потенциально пригодных для проведения радиохирургии не показали очевидных преимуществ гипофракционирования. Однако, режим гипофракционирования стереотаксической радиотерапии имеет преимущество при облучении крупных очагов [31].

В исследовании Н. Аоуама [13] изучалась эффективность и токсичность стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования. Локальный контроль метастатических очагов составил 85%, 81% и 69% на сроке 6, 12 и 24 месяцев соответственно. В многофакторном анализе прогностическим фактором локального рецидива был объем очага более 3 см³.

В 2014 М. Ammirati [11] опубликовал результаты II фазы проспективного исследования стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования симптоматических метастазов, с использованием режима 30 Гр за 5 фракций. Исследование подтвердило приемлемую токсичность и эффективность этого режима радиотерапии.

Выбор оптимальной дозы и числа фракций при проведении гипофракционирования является предметом текущих исследований. В настоящее время в ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» проводится рандомизированное исследование II фазы оценки эффективности и токсичности эквивалентных по биологической эффективной дозе режимов: 3 фракции (до 24 Гр), 5 фракций (до 30 Гр) и 7 фракций (до 35 Гр).

Из 72 пролеченных пациентов у 16 (22,2%) развился локальный рецидив. Локальный контроль на сроке 6 и 12 месяцев составил 94,2% и 69,7% соответственно. Медиана локального рецидива составила 19,8 мес. (95% ДИ 15,0-41,9). Показатель 12 месячного локального контроля был 90,9%; 84,6% и 45,9% в группе 3 фракции, 5 фракций и 7 фракций соответственно (p=0,07). Локальный контроль у пациентов с очагами 7 см³ и менее и более 7 см³ составил 77,8% и 61,5% соответственно. (p=0,34).

Новые метастазы в головном мозге развились у 21 (29%) пациентов. Выживаемость без развития новых МГМ составила 63,5% и 38,3% на сроке 12 и 24 месяцев с медианой развития 18,4 месяцев.

Лучевые повреждения в виде нарастания перифокального отека и лучевого некроза зарегистрированы у 13 (18%) из 72 пациентов: у 10% пациентов сопровождалось симптомами нейротоксичности 2-3 степени, а у 8% были асимптоматическими. Радионекрозы выявлены у 3 (20%), 6 (24%) и 4 (13,3%) пациентов в

группе 3 фракций, 5 фракций и 7 фракций соответственно ($p=0,38$). Статистического различия исследуемых клинических событий между группами фракционирования не выявлено.

Полученные результаты показывают эффективность и приемлемую токсичность режимов гипофракционирования стереотаксической радиотерапии у пациентов с крупными метастазами в головном мозге [1].

Таким образом, стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии крупных (более 2,5 см в диаметре) метастатических очагов без проявлений масс-эффекта, гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии и наличием противопоказаний к хирургическому лечению;

- после хирургического лечения крупного МГМ с целью облучения ложа удаленного МГМ для снижения риска локального рецидива;

- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОБГМ, хирургического лечения или радиохирургии;

- при наличии очагов, расположенных в функционально значимых и критических зонах мозга (центральные извилины, ствол мозга, хиазма и пр.).

Побочные эффекты лучевой терапии

МГМ нередко сами по себе вызывают нейрокognитивные нарушения и снижают качество жизни пациентов. В этом случае довольно тяжело оценить влияние облучения на дальнейшее когнитивное ухудшение, особенно у длительно живущих пациентов.

В рандомизированных исследованиях с использованием дополнительных тестов были подтверждены ранее полученные данные о негативном влиянии ОБГМ на нейрокognитивные функции и качество жизни.

В III фазе клинического исследования EORTC отмечены более высокие показатели качества жизни у пациентов в группе наблюдения после хирургического лечения или радиохирургии в сравнении с пациентами, которым дополнительно проводилось ОБГМ. Это позволяет отложить ОБГМ и, как следствие, избежать осложнений, включая когнитивные нарушения, алопецию, усталость и связанные с ними психологический стресс, снижение ролевого функционирования, а также предотвратить задержку проведения системной терапии [34].

В исследовании E. Junko [24] отмечалось возникновение лейкоэнцефалопатии у пациентов после проведения ОБГМ на сроках 6, 12, 24 и 36 месяцев у 34,4%, 42,9%, 66,7% и 100% пациентов соответственно. Пожилой возраст явил-

ся важным фактором увеличения риска развития лейкоэнцефалопатии.

Таким образом, с учетом нейротоксичности ОБГМ исключение его из плана лечения, при условии тщательного МРТ мониторинга головного мозга, является оптимальной стратегией для сохранения качества жизни пациента.

Наиболее частым встречающимся осложнением стереотаксической радиотерапии является радиационный некроз, который, как правило, сопровождается отеком окружающих тканей. Частота развития симптоматического некроза зависит от локализации, объема облучения и подведенной дозы. J. Flickinger [26] сообщил о повышении риска развития радионекроза, связанного с увеличением дозы и объема облученной нормальной ткани мозга.

Помимо ограничений доза-объем при проведении радиохирургии, установлено, что локализация МГМ, возможно, является предиктором постлучевых осложнений. Наибольшей толерантностью к облучению обладают полушария головного мозга и мозжечка, затем — структуры среднего мозга, а самый высокий риск лучевого повреждения — в стволе головного мозга. Зрительные нервы и хиазма в большинстве случаев толерантны к дозам радиации 8 Гр и менее, но с увеличением дозы радиации от 8 до 12 Гр риск постлучевых осложнений возрастает [55].

Увеличение дозы ионизирующей радиации при радиохирургии пропорционально увеличению размеров метастатического очага коррелирует с увеличением риска симптоматических перифокальных отеков и радионекрозов [62]. Таким образом, при выявлении очагов свыше 2,5 см в диаметре, рекомендуется рассмотреть применение стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования как оптимальную опцию лечения.

Таргетная терапия

За некоторыми исключениями МГМ малочувствительны к проведению системной химиотерапии [21]. Однако, таргетная терапия показала определенную эффективность в отношении МГМ с наличием специфических генетических мутаций. Одним из таких примеров является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с наличием активирующей EGFR мутацией [56].

Полная и частичная частота ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы была изучена в клинических исследованиях: показатель регрессии метастатических очагов на терапию гефитинибом колебался от 10% до 38%, с медианой длительности от 9 до 13,5 месяцев. Аналогичные результаты показали в случае терапии эрлотинибом [17].

У пациенток с Her2-положительным раком молочной железы в исследовании III фазы показано снижение частоты развития МГМ в группе терапии лапатинибом и капецитабином, в сравнении с монотерапией капецитабином (4% против 13%, соответственно, $p = 0,045$) [16].

В исследовании CEREBEL (EGF111438) изучали частоту возникновения МГМ у больных с Her2 положительным РМЖ в группах лапатиниб плюс капецитабин и трастузумаб плюс капецитабин. Частота метастазирования в исследуемых группах не отличалась ($p = 0,360$) и составила 3% и 5%, соответственно [54]. Кроме того, у значительного числа пациенток с HER2 положительным раком молочной железы отмечалась регрессия МГМ на терапию лапатинибом.

В последние годы прогресс в области иммунотерапии обеспечил большие терапевтические возможности для больных меланомой. Ипилимумаб, моноклональное антитело, которое блокирует рецепторы цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулирует Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ, позволяет достичь интракраниальный контроль у 24% пациентов с бессимптомными и у 10% с симптоматическими МГМ меланомы без существенных побочных эффектов [39]. Проведение терапии дабрафенибом и вемурафенибом у больных с МГМ В-raf-мутированной меланомой обеспечивает интракраниальный контроль у 30% — 39% пациентов [42].

До сих пор существует мало данных об эффективности таргетной терапии у пациентов с МГМ рака почки. Имеющиеся серии ретроспективных исследований показали безопасность таргетной терапии, а также увеличение выживаемости за счет продолжения таргетной терапии после локального лечения [29].

Были первоначальные опасения в отношении применения бевацизумаба, ингибитора эндотелиального фактора роста, у пациентов с МГМ из-за повышенного риска интракраниальных кровоизлияний, но в дальнейшем была доказана его безопасность [32]. Небольшие перспективные исследования бевацизумаба в сочетании с другими лекарственными препаратами, продемонстрировали его активность при МГМ рака молочной железы [25], мелкоклеточного рака легкого [25], меланомы [28].

Бевацизумаб является перспективным средством для лечения радионекрозов после стереотаксической радиотерапии. Опубликованные данные сообщали впечатляюще высокую частоту рентгенографической (97%) и клинической (79%) регрессии проявлений радионекроза [69].

Хотя в настоящее время эффективность таргетной терапии остается скромной, имеющиеся результаты являются обнадеживающими.

Системное лечение у больных с МГМ целесообразно проводить:

- у всех больных с первично выявленными МГМ для контроля экстракраниальной болезни с целью профилактики развития новых (дистантных МГМ);

- при выявлении МГМ у больных в процессе химиотерапии. В этой клинической ситуации химиотерапия продолжается для оценки чувствительности МГМ к проводимому лечению;

- при наличии молекулярно-генетических изменений, определяющих возможность проведения таргетной терапии;

- при невозможности проведения других вариантов лечения и наличии резервов системного лечения;

Симптоматическое лечение больных с МГМ целесообразно проводить:

- у больных с низким функциональным статусом (индекс Карновского <70, RPA 3 класса, GPA 0-1 балл), не связанным с неврологической симптоматикой;

- при наличии экстракраниальной прогрессии болезни и отсутствии резервов системного лечения.

Перспективы дальнейших исследований

Одним из направлений дальнейших исследований является создание лечебных стратегий профилактики МГМ у пациентов с высоким риском их развития. Ряд лекарственных препаратов может потенциально предотвратить развитие метастазов в головном мозге (темозоломид, пазопаниб, вортиент) [66].

Результаты экспериментальных исследований показали, что темозоломид может предположительно уменьшить риск развития метастазов в головном мозге при раке молочной железы и мелкоклеточном раке легких. Однако применение темозоломида после окончания локорегионарного лечения у пациентов с распространенным НМРЛ не привело к снижению риска развития новых МГМ [9].

Другой подход, который набирает обороты в последние годы, заключается в проведении профилактики развития новых (дистантных) МГМ, когда пациенту (как правило с ограниченными МГМ) после радиохирургического лечения первично выявленных МГМ назначают таргетную терапию. При этом можно исключить из плана лечения ОБГМ у пациентов с высоким функциональным статусом и низким риском интракраниальных рецидивов.

В рамках этой стратегии продолжают исследования II фазы эффективности комбинаций: дабрафениба и радиохирургии у пациентов с BRAFV600E — мутированной меланомой

(NCT01721603), ниволумаба и радиохирургии (NCT02978404), ипилимумаба с последующей радиохирургией у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг (NCT02097732). Продолжается пилотное исследование комбинации пембролизумаба и радиохирургии при меланоме и немелкоклеточном раке легких (NCT02858869).

Кроме того, применение аппарата «NovoTTF», который был одобрен FDA для использования в лечении рецидивирующей глиобластомы, рассматривается у пациентов с МГМ. В настоящее время проводится спонсируемое компанией производителем исследование эффективности «NovoTTF» у пациентов с 1-10 метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг после радиохирургического лечения [9].

Значительный интерес сохраняется к минимизации последствий ОВГМ. Получены обнадеживающие результаты использования мемантина, а также исключение из объема облучения гиппокампа для сохранения нейрокогнитивных функций. В рандомизированном исследовании RTOG 0614 проводилась оценка эффективности мемантина для профилактики нейрокогнитивных расстройств после ОВГМ. Препарат назначался в дозе 20мг/день в течение 24 недель с начала ОВГМ. У пациентов в группе применения мемантина статистически достоверно реже наступало ухудшение когнитивных функций в сравнении с группой плацебо. Ожидаются результаты исследования 2 фазы сравнения ОВГМ с исключением из объема облучения зон гиппокампа и традиционного ОВГМ у пациентов с 1-4 МГМ (NCT02147028).

Продолжаются исследования результатов исключения ОВГМ у пациентов с ограниченными и множественными МГМ. В исследовании 3 фазы проводится сравнение эффективности ОВГМ и радиохирургии у пациентов с 4-10 МГМ. Основная цель исследования — сравнение качества жизни и нейрокогнитивные нарушения пациентов в исследуемых группах. Дополнительная цель — общая выживаемость, длительность сохранения функционального статуса и нейротоксичность. Результаты исследования ожидаются в апреле 2018 года (NCT02353000).

Чрезвычайно интересным представляется развитие методик неoadъювантной радиохирургии с последующим (в течение 48 часов) хирургическим удалением облученного очага. Продолжается набор пациентов в исследование 1-2 фазы неoadъювантной радиохирургии резектабельных метастазов. Основная цель исследования — нейротоксичность лечения и определение оптимальной радиохирургической дозы (NCT01891318). Прекращен набор пациентов в проспективное когортное исследование эскалации дозы неoadъювантной радиохирургии. Па-

циенты с размером очага от 2 до 4 см облучались дозой 15 Гр, а с размером очага от 4 до 6 см — дозой 12 Гр. Результаты исследования ожидаются в октябре 2017 года (NCT01252797).

Заключение

Лечение больных с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода, когда рекомендации по лечению (хирургия, ОВГМ, радиохирургия и системная терапия) основываются на клинических факторах пациента (функциональный статус, возраст, интракраниальная и экстракраниальная распространенность болезни) и генетических изменениях в опухоли.

Персонализированные подходы в лечении пациентов с МГМ являются оптимальными и улучшают результаты лечения. Выделение групп пациентов на основе определения молекулярно-генетических изменений и применения таргетных и иммунных препаратов будет способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения пациентов с метастазами в головной мозг. ОВГМ сохраняет важное место в лечении этой группы пациентов, но его применение и роль в настоящее время пересматриваются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Голанов А.В., Банов С.М. Роль лучевой терапии в лечении метастатического поражения головного мозга // Медицинская физика. — 2016. — №4. — С. 108–118.
2. Виртуальные нейрохирургические операции / Пицхелаури, Д.И., Галатенко, В.В., Баяковский, Ю.М., Самборский, Д.Я. Пицхелаури, Д.И., Галатенко, В.В., Баяковский, Ю.М., Самборский, Д.Я. — http://www.graphicon.ru/2008/proceedings/Russian/SR5/Paper_4.pdf: In GraphiCon, 2008.
3. Голанов А., Банов С., Ветлова Е. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 530–545.
4. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Ветлова Е. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. — 2014. — Т. 3(10). — С. 137–140.
5. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Трунин Ю. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80. — № 2. — С. 35–46.
6. Канаев С., Гиршович М., Мельник Ю. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. — 2016. — № 2. — Т. 2. — С. 258–264
7. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. — Москва: VIDAR, 1997. — 471 с.

8. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии / Лошаков В.А., Кобяков Г.Л., Ветлова Е.Р., Голанов А.В. – Москва, 2012.
9. Ahluwalia M., Vogelbaum M., Chao S., Mehta M. Brain metastasis and treatment // *F1000prime reports*. — 2014. — Vol. 6. — P. 114.
10. Alexandru D., Bota D., Linskey M. Epidemiology of central nervous system metastases // *Progress in neurological surgery*. — 2012. — Vol. 25. — P. 13–29.
11. Ammirati M., Kshetry V., Lamki T., Wei L. et al. A Prospective Phase II Trial of Fractionated Stereotactic Intensity Modulated Radiotherapy with or Without Surgery in the Treatment of Patients with 1 to 3 Newly Diagnosed Symptomatic Brain Metastases // *Neurosurgery*. — 2014. — Vol. 74. — № 6. — P. 586–594.
12. Andrews D., Scott C., Sperduto P., Flanders A. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet (London, England)*. — 2004. — Vol. 363. — № 9422. — P. 1665–1672.
13. Aoyama H., Shirato H., Onimaru R., Kagei K. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. — 2003. — Vol. 56. — № 3. — P. 793–800.
14. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — № 21. — P. 2483–2491.
15. Bhangoo S., Linskey M., Kalkanis S. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases // *Neurosurgery clinics of North America*. — 2011. — Vol. 22. — № 1. — P. 97.
16. Cameron D., Casey M., Press M., Lindquist D. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // *Breast cancer research and treatment*. — 2008. — Vol. 112. — № 3. — P. 533–543.
17. Ceresoli G., Cappuzzo F., Gregorc V., Bartolini S. et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. — 2004. — Vol. 15. — № 7. — P. 1042–1047.
18. Chang E., Wefel J., Hess K., Allen P. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial // *The Lancet. Oncology*. — 2009. — Vol. 10. — № 11. — P. 1037–1044.
19. Chang E., Wefel J., Maor M., Hassenbusch S. et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone // *Neurosurgery*. — 2007. — Vol. 60. — № 2. — P. 277–83. — discussion 283–4.
20. Chao J., Phillips R., Nickson J. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases // *Cancer*. — 1954. — Vol. 7. — № 4. — P. 682–689.
21. Chen G., Huynh M., Chen A., Fehrenbacher L., et al., Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer // *Clinical lung cancer*. — 2008. — Vol. 9. — № 1. — P. 35–38.
22. Dima Suki, Hiba Abouassi, Akash J. Patel, Raymond Sawaya, Jeffrey S. Weinberg, Morris D. Groves. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa // *Journal of neurosurgery*. — 2008. — Vol. 108. — № 2. — P. 248–257.
23. Eaton B., Gebhardt B., Prabhu R., Shu H.-K. et al. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation // *Radiation oncology (London, England)*. — 2013. — Vol. 8. — P. 135.
24. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2013. — Vol. 85. — № 5. — P. 1212–1217.
25. Falchook G., Moulder S., Wheeler J., Jiang Y. et al. Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. — 2013. — Vol. 24. — № 12. — P. 3004–3011.
26. Flickinger J., Lunsford L., Kondziolka D. Dose-Volume Considerations in Radiosurgery // *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. — 2004. — Vol. 57. — № 1-2. — P. 99–105.
27. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 1997. — Vol. 37. — № 4. — P. 745–751.
28. Gonzalez-Cao M., Viteri S., Diaz-Lagares A., Gonzalez A. et al. Preliminary results of the combination of bevacizumab and weekly Paclitaxel in advanced melanoma // *Oncology*. — 2008. — Vol. 74. — № 1-2. — P. 12–16.
29. Gore E., Bae K., Wong S., Sun A. et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214 // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2011. — Vol. 29. — № 3. — P. 272–278.
30. Hanssens P., Karlsson B., Yeo T., Chou N. et al. Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences // *Journal of neurosurgery*. — 2011. — Vol. 115. — № 3. — P. 499–504.
31. Inoue H., Sato H., Suzuki Y., Saitoh J.-i. et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study // *Radiation oncology (London, England)*. — 2014. — Vol. 9. — P. 231.
32. Khasraw M., Holodny A., Goldlust S., DeAngelis L. Intracranial hemorrhage in patients with cancer treated with bevacizumab: the Memorial Sloan-Kettering experience // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. — 2012. — Vol. 23. — № 2. — P. 458–463.
33. Kim Y.-J., Cho K., Kim J.-Y., Lim Y. et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2011. — Vol. 81. — № 2. — P. 483–489.
34. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U., Villà S., et al., Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after

- radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2011. — Vol. 29. — № 2. — P. 134–141.
35. Kocher M., Wittig A., Piroth M., Treuer H. et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases // *Strahlentherapie und Onkologie*. — 2014. — Vol. 190. — № 6. — P. 521–532.
 36. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L., Kassam A., et al., Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 1999. — Vol. 45. — № 2. — P. 427–434.
 37. Kwon A., Dibiase S., Wang B., Hughes S. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115. — № 4. — P. 890–898.
 38. Langley R., Stephens R., Nankivell M., Pugh C. et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. — 2013. — Vol. 25. — № 3. — e23-30.
 39. Lin N., Lee E., Aoyama H., Barani I. et al. Response assessment criteria for brain metastases // *The Lancet Oncology*. — 2015. — Vol. 16. — № 6. — e270-e278.
 40. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // *Cancer Treatment Reviews*. — 2014. — Vol. 40. — № 1. — P. 48–59.
 41. Lippitz B. State of the Art of Gamma Knife Radiosurgery // *Overview of Current Practice and Review of the 17th International Leksell Gamma*. — p.10.
 42. Long G., Trefzer U., Davies M., Kefford R. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) // *The Lancet Oncology*. — 2012. — Vol. 13. — № 11. — P. 1087–1095.
 43. Marchan E., Sheehan J. Stereotactic radiosurgery of brain metastasis from melanoma // *Progress in neurological surgery*. — 2012. — Vol. 25. — P. 176–189.
 44. Marchetti M., Milanese I., Falcone C., Santis M. de et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain // *Neurological Sciences*. — 2011. — Vol. 32. — № 3. — P. 393–399.
 45. Mulvenna P., Nankivell M., Barton R., Faivre-Finn C. et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ) // *The Lancet*. — 2016. — Vol. 388. — № 10055. — P. 2004–2014.
 46. Nabors L., Portnow J., Ammirati M., Brem H., et al., Central nervous system cancers, version 2.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. — 2014. — Vol. 12. — № 11. — P. 1517–1523.
 47. Nagai A., Shibamoto Y., Mori Y., Hashizume C. et al. Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning // *Neuro-oncology*. — 2010. — Vol. 12. — № 11. — P. 1187–1192.
 48. Narita Y., Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases // *International journal of clinical oncology*. — 2009. — Vol. 14. — № 4. — P. 275–280.
 49. Nathoo N., Chahlavi A., Barnett G., Toms S. Pathobiology of brain metastases // *Journal of clinical pathology*. — 2005. — Vol. 58. — № 3. — P. 237–242.
 50. Patchell R. The management of brain metastases // *Cancer Treatment Reviews*. — 2003. — Vol. 29. — № 6. — P. 533–540.
 51. Patchell R., Tibbs P., Regine W., Dempsey R. et al. Post-operative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — № 17.
 52. Patchell R., Tibbs P., Walsh J., Dempsey R. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *The New England journal of medicine*. — 1990. — Vol. 322. — № 8. — P. 494–500.
 53. Patel T., Knisely J., Chiang V. Management of brain metastases: surgery, radiation, or both? // *Hematology/oncology clinics of North America*. — 2012. — Vol. 26. — № 4. — P. 933–947.
 54. Pivot X., Manikhas A., Zurawski B., Chmielowska E. et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2015. — Vol. 33. — № 14. — P. 1564–1573.
 55. Pollock B., Brown P., Foote R., Stafford S. et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease // *Journal of neuro-oncology*. — 2003. — Vol. 61. — № 1. — P. 73–80.
 56. Porta R., Sanchez-Torres J., Paz-Ares L., Massuti B. et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation // *The European respiratory journal*. — 2011. — Vol. 37. — № 3. — P. 624–631.
 57. Ranasinghe M., Sheehan J. Surgical management of brain metastases // *Neurosurgical FOCUS*. — 2007. — Vol. 22. — № 3. — E2.
 58. Regine W., Scott C., Murray K., Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. — 2001. — Vol. 51. — № 3. — P. 711–717.
 59. Roberge D., Petrecca K., El Refae M., Souhami L. Whole-brain radiotherapy and tumor bed radiosurgery following resection of solitary brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. — 2009. — Vol. 95. — № 1. — P. 95–99.
 60. Sahgal A., Soliman H., Larson D. Whole-brain radiation therapy of brain metastasis // *Progress in neurological surgery*. — 2012. — Vol. 25. — P. 82–95.
 61. Shaffrey M., Mut M., Asher A., Burri S. et al. Brain metastases // *Current problems in surgery*. — 2004. — Vol. 41. — № 8. — P. 665–741.
 62. Shehata M., Young B., Reid B., Patchell R. et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases \leq 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2004. — Vol. 59. — № 1. — P. 87–93.
 63. Slotman B., Mauer M., Bottomley A., Faivre-Finn C. et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease

- Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. — 2008. — Vol. 27. — № 1. — P. 78–84.
64. Smalley S., Schray M., Laws E., O'Fallon J. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. — 1987. — Vol. 13. — № 11. — P. 1611–1616.
 65. Sperduto P., Shanley R., Luo X., Andrews D. et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA) // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2014. — Vol. 90. — № 3. — P. 526–531.
 66. Steeg P., Camphausen K., Smith Q. Brain metastases as preventive and therapeutic targets // *Nature reviews. Cancer*. — 2011. — Vol. 11. — № 5. — P. 352–363.
 67. Truong M., St Clair E., Donahue B., Rush S. et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery // *Neurosurgery*. — 2006. — Vol. 59. — № 1. — P. 86–97.
 68. Tsao M., Xu W., Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases // *Cancer*. — 2012. — Vol. 118. — № 9. — P. 2486–2493.
 69. Tye K., Engelhard H., Slavin K., Nicholas M. et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab // *Journal of neuro-oncology*. — 2014. — Vol. 117. — № 2. — P. 321–327.
 70. Vogelbaum M., Suh J. Resectable brain metastases // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2006. — Vol. 24. — № 8. — P. 1289–1294.
 71. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y., Higuchi Y. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors // *Journal of neurosurgery*. — 2014. — Vol. 121 Suppl. — P. 16–25.
 72. Yoo H., Kim Y., Nam B., Shin S. et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection // *Journal of neurosurgery*. — 2009. — Vol. 110. — № 4. — P. 730–736.

S.M. Banov, A.V. Golanov, S.R. Iliyaylov, E.R. Vetlova, N.A. Antipina, A.Kh. Bekyashev, A.A. Potapov

Modern strategies for treatment of patients with brain metastases

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery
Moscow

Brain metastases are the most common intracranial malignancy accounting for significant morbidity and mortality in cancer patients. The current treatment paradigm for brain metastasis depends on patient's overall health status, the primary tumor pathology and the number and location of brain lesions. Treatment of brain metastases should be individualized for each patient: in case of single brain metastasis surgery or radiosurgery should be considered as first options of treatment; in case of multiple lesions whole-brain radiotherapy is the standard of care in association with systemic therapy or surgery/radiosurgery. Herein, we review the modern management options for these tumors including surgical resection, radiotherapy. In the last decades TKIs or monoclonal antibodies have showed an increase in overall response rate and overall survival in Phase II-III trials. The aim of this paper is to make an overview of the current approaches in management of patients with brain metastases.

Key words: brain lesions, surgical and radiation treatment

Поступила в редакцию 09.03.2017 г.