

ОСНОВНЫЕ ПОЗИЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Розенко Л.Я., Зинькович М.С., Гусарева М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации», Россия (344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63) e-mail: onko-sekretar@mail.ru.

Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте частоты встречаемости метастатического поражения головного мозга (МППМ) во всем мире. Тяжелое течение и неблагоприятный прогноз делают МППМ одной из актуальных задач современной онкологии. При этом до сих пор не утихают споры в отношении оптимальной тактики лечения этой патологии. В настоящее время основу лечебного подхода составляют нейрохирургическое лечение (при одиночных метастазах), а также различные виды лучевой и химиотерапии. При проведении рандомизированных исследований установлена достаточно низкая эффективность каждого из этих методов в моноварианте, в то время как сочетание этих методик и комбинации способов лучевого воздействия обеспечивает наилучшие результаты лечения. Появление новых таргетных препаратов и стереотаксической радиохирургии существенно улучшает прогноз заболевания, который в свою очередь определяется классом рекурсивного парциального анализа.

Ключевые слова: внутримозговые метастазы, радиотерапия, облучение всего головного мозга, стереотаксическая радиохирургия

GENERAL POSITIONS IN THERAPY OF BRAIN METASTASIS

Rozenko L.Y., Zinkovich M.S., Gusareva M.A.

Rostov State Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

The statistics of recent years show that the frequency of brain metastasis is increasing steadily in the world. Severe clinical course and unfavorable outcome for patients with BM is one of actual problems in the modern oncology. There are debates about the optimal tactics of treatment of this pathology. Now the basic principles of treatment are neurosurgical treatment (with single metastasis) and different types of radio- and chemotherapy. A lot of randomized trials show that using of each of these methods separately has low efficacy, but combination of these methods with different types of radiotherapy guarantees the best results of treatment. Appearance of new targeted drugs and stereotactic radiosurgery improves prognosis of disease which depends on recursive partitioning analysis.

Keywords: brain metastasis, radiotherapy, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery

Лечение метастатического поражения головного мозга (МППМ) является одной из актуальных задач современной онкологии, так как эта патология неизменно ассоциируется с терминальной стадией развития опухолевого процесса и является крайне неблагоприятной с прогностической точки зрения. Из года в год медицинская статистика демонстрирует неуклонный рост этой патологии как в России, так и во всем мире. В настоящее время частота встречаемости метастазов в головной мозг уже превысила частоту встречаемости первичных опухолей головного мозга [4, 9, 22, 25].

Основными причинами роста числа больных с МППМ являются успехи в лечении рака и, как следствие, увеличение продолжительности жизни пациентов, а также появление большого числа современных диагностических комплексов, существенно повышающих уровень выявляемости данной патологии [8, 23].

Несмотря на высокий уровень современной медицины и огромное количество научных работ, посвященных данной тематике, выбор тактики лечения этой группы пациентов по-прежнему остается актуальной задачей, далекой от своего окончательного решения. Продолжительность жизни больных с МПГМ и ее качество находятся в прямой зависимости от своевременной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения этой грозной патологии [26]. В настоящее время ведутся активные поиски эффективных методов лечения злокачественных опухолей головного мозга, которые могли бы обеспечить не только существенное увеличение продолжительности жизни больных, но и улучшение ее качества. Основными методами лечения метастатического поражения головного мозга являются: хирургическое лечение, лекарственное воздействие и лучевая терапия.

Несмотря на наличие ряда диаметрально противоположных мнений, хирургический метод остается базовым при лечении крупных одиночных метастазов (более 3–4 см) в головной мозг и множественных, вызывающих значительный масс-эффект. А в условиях отсутствия возможности проведения стереотаксического лечения данный метод неизменно является первым этапом комплексного лечебного подхода при курабельности пациента. Однако, к сожалению, послеоперационные показатели продолжительности жизни составляют в среднем только 7,29 месяца [1]. При сравнении этого метода со стандартным консервативным лечением в группе хирургического лечения медиана выживаемости была выше в 2,5 раза [12]. При статистическом анализе причин, влияющих на результаты хирургического лечения, оказалось, что пол, возраст, количество и локализация МГМ, операция на первичной опухоли, гистологическое строение МГМ и иное не были значимыми в прогностическом отношении. Достоверными факторами более благоприятного прогноза явились: отсутствие экстракраниальных метастазов и индекс Карновского до операции выше 70 [22].

Однако хирургическое лечение имеет ряд существенных ограничений, связанных с общесоматическим статусом, а также количеством и локализацией первичных метастатических очагов. Кроме того, высокий риск возникновения послеоперационных рецидивов (46–58%) [39] исключает возможность использования хирургии в качестве монометодики и заставляет искать дополнительные методы воздействия как на патологический очаг, так и на весь головной мозг в целом.

Одним из основных методов комплексного воздействия на патологический процесс в современной онкологической практике является химиотерапия (ХТ). При выборе схем ХТ у больных с МПГМ в первую очередь традиционно учитывают способность препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что существенно ограничивает возможности химиотерапевтов.

Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг с включением нейрохирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии показало высокую эффективность даже в группе больных с неблагоприятным прогнозом [3, 18, 27].

Однако не для всех локализаций выбор лекарственной схемы однозначен. При исследовании различных групп лекарственных препаратов у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг ни один из новых таргетных препаратов не показал достоверного преимущества перед другими. При этом все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев в виде стабилизаций) лечения метастазов в ГМ [16].

Серьезную проблему представляет разработка эффективных режимов ХТ для использования у больных с рецидивом метастазов в головном мозге, ранее получавших лучевую терапию (ЛТ) на область головного мозга и уже получавших ХТ по поводу основного заболевания, так как в этом случае возрастает вероятность химиорезистентности вторичных образований. В клиническом исследовании комбинированная ХТ с включением гемцитабина и цисплатина продемонстрировала высокую эффективность (полные и частичные регрессии достигнуты в 47,7% случаях) и удовлетворительные показатели выживаемости (медиана — 10 месяцев) в группе пациенток с метастазами РМЖ в головной мозг и плохим прогнозом [15].

Введение в практику таргетных препаратов существенно повысило возможности современной химиотерапии. У больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга и гиперэкспрессией Her-2/neu был получен хороший клинический эффект при добавлении к химиотерапии таргетных препаратов. Объективный ответ в головном мозге был достигнут в 55,9% случаев. При этом полные регрессии отмечены в 14,7% случаях, частичные регрессии — в 41,2%. У 35,3% больных отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге. Отмечено улучшение качества жизни большинства пациентов благодаря регрессии симптомов болезни, хорошей переносимости лечения [17].

Интересным представляется проведение рандомизированных исследований по изучению терапии трастузумабом в группе больных с уже выявленными метастазами в ГМ на основе данных об увеличении показателей выживаемости больных в предшествующих исследованиях в тех случаях, когда при прогрессировании болезни в виде метастатического поражения ГМ на фоне таргетной терапии трастузумабом менялся режим химиотерапии, проводилась лучевая терапия на область ГМ, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии. При этом комбинация лапатиниба и капецитабина — признанный стандарт терапии HER2-позитивного рака молочной железы при прогрессии

на трастузумабе — оказалась весьма активной и в отношении метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС) [14].

Однако, несмотря на современный уровень развития фармакологии, говорить о самостоятельной роли химиотерапии в лечении метастатического поражения головного мозга пока рано. Так, исследование, сравнивающее ХТ в монорежиме, с комбинацией ХТ+ЛТ, показало: в группе химиолучевой терапии объективные эффекты (полный эффект, частичный эффект) в ГМ составили 73%. Медиана времени до прогрессирования — 12,27 месяцев. В группе монокимиотерапии объективные эффекты (полный эффект, частичный эффект в ГМ) — 30%. Медиана времени до прогрессирования — 4 месяца. Результаты исследования показывают, что предпочтительным является комбинированный метод лечения [13].

При этом в настоящее время существуют экспериментальные и клинические доказательства нарушения функции ГЭБ при метастазах в головном мозге. Так, показано эффективное использование комбинированного лечения: ХТ (препараты платины, обладающие низкой способностью проникновения через ГЭБ при нормальном его состоянии) в сочетании с лучевыми методами лечения (такими как стереотаксическая радиохирургия и традиционная лучевая терапия на весь головной мозг) — с достижением полной регрессии опухолевого процесса у больных раком яичников с метастатическим поражением головного мозга [7].

Учитывая ограниченные возможности хирургического и химиотерапевтического методов воздействия, лучевая терапия становится основным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. В настоящее время облучение всего головного мозга (ОВГМ) в режимах различного фракционирования применяется как стандартная методика терапии метастазов в головной мозг [10]. Но наличие побочных реакций организма и неудовлетворительный локальный контроль приводят к следующим результатам: медиана выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг, получивших в качестве лечения только облучение всего головного мозга, составляет 3,0—4,4 месяца [38, 48].

В настоящее время медиана выживаемости у пациентов данной группы без лечения составляет около 1 месяца, при использовании кортикостероидов может увеличиваться до 2 месяцев. При использовании кортикостероидов и облучения всего головного мозга (ОВГМ) медиана продолжительности жизни может увеличиться от 3 до 6 месяцев; с использованием хирургии или радиохирургии с последующим ОВГМ она составляет от 9 до 14 месяцев [11, 21].

Учитывая основные недостатки ОБГМ, в качестве альтернативной методики было применено высокоэнергетическое, конформное, стереотаксическое, высокодозное облучение, подведенное за одну фракцию. Радиохирurgia (РХ) уверенно заняла свою нишу в арсенале современных радиотерапевтических методик, при этом так и не став панацеей. Основными преимуществами РХ по сравнению с ОБГМ было более короткое пребывание в больнице, менее частые и более короткие курсы применения стероидов, более низкие уровни токсичности, а также возможность применения для повторных локальных воздействий или лечения новых метастазов [43].

Использование радиохирургических методик позволило получить удовлетворительные уровни локального контроля от 73% до 90% [20, 36, 37, 50] при использовании гамма-ножа и 72–84% при проведении стереотаксической лучевой терапии на линейных ускорителях [32]. Но, несмотря на высокие уровни локального контроля, существенные отличия по показателю выживаемости получены не были [47]. Медиана выживаемости при радиохирургическом лечении колеблется в пределах 6,38–12,5 месяцев [2, 33].

В настоящее время установлен ряд критериев, способных повлиять на эффективность радиохирургии. Недавнее исследование из Кливлендской клиники, в котором были проанализированы данные 264 пациентов с метастазами в головной мозг рака молочной железы после радиохирургического лечения, выявило более благоприятный результат у HER2+ пациентов по сравнению с HER2–, медиана выживаемости составила 31,3 и 14,1 месяцев соответственно [49]. Для больных немелкоклеточным раком легкого наличие EGFR мутации ассоциировалось с увеличением показателя выживаемости [30]. Также была установлена зависимость между количеством очагов и результатами лечения. При стереотаксическом лечении на линейном ускорителе 3 и более очагов удавалось добиться результата в 42,3%, в то время как при лечении 2 и менее очагов результат достигал 75,2% [42]. Локальный контроль при облучении метастазов в головной мозг, если речь идет о радиохирургии, зависит от минимальной дозы облучения, которая должна быть не менее 18–20 Гр, в противном случае вероятность получить хорошие результаты существенно уменьшается [6, 44].

Основным недостатком радиохирургии является возможность только местного воздействия, профилактический эффект против потенциально возможных мозговых метастазов не предполагается. По мнению ряда авторов, вероятность появления новых метастатических очагов в головном мозге после проведения РХ лечения составляет 39–52% [28, 29, 45]. И хотя в одном исследовании было доказано, что проведение ОБГМ не предотвращало появления новых метастатических очагов [31] и не улучшало локального

контроля [37, 46], большинство авторов пришли к выводу, что сочетание ОБГМ с РХ обладает наибольшим лечебным потенциалом.

Так, проведение радиохирургии в сочетании с ОБГМ у пациентов с метастатическим поражением головного мозга дает хороший прогноз и улучшает результаты лечения по сравнению с одним только ОБГМ [34]. Использование радиохирургического воздействия после ОБГМ позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 10,3–14 месяцев [35].

В трех проспективных рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих радиохирургию (РХ), ОБГМ и сочетание этих методов для пациентов с различными гистологическими типами опухолей, были получены следующие результаты локального контроля: 62% — ОБГМ; 87% — РХ; 91% — ОБГМ+РХ, что доказывает преимущество сочетания двух методик облучения [29]. Однако в другом ретроспективном исследовании при сравнении результатов лечения пациентов после хирургического лечения с последующим облучением всего головного мозга и радиохирургии полученные результаты лечения значимо не отличались ни по одному из параметров оценки: выживаемость, неврологические осложнения, локальный контроль [41]. Таким образом, этот аспект проблемы еще далек от стандартных рекомендаций. К тому же, к сожалению, использование стереотаксической радиохирургии возможно пока в ограниченном числе онкологических центров.

Во многих крупных рандомизированных исследованиях было доказано, что выживаемость пациентов находится в прямой зависимости от класса рекурсивного парциального анализа (RPA) [19,24]. Выделяют 3 прогностических класса.

В I класс RPA (благоприятный) вошли больные с индексом Карновского $> 70\%$, в возрасте до 65 лет, с излеченной или контролируемой первичной опухолью и отсутствием внечерепных метастазов. Класс III (плохой) составили больные с индексом Карновского $< 70\%$ вне связи с другими прогностическими факторами, класс II (промежуточный) — все остальные больные. При одиночных метастазах в головной мозг у больных медианы выживаемости составили 13,5 месяца при благоприятном прогнозе, 8,5 месяцев — при промежуточном, 5,31 месяца — при плохом прогнозе [12]. Если рассматривать пациентов с множественными МТС в головной мозг по RPA-классам, показатели продолжительности жизни в месяцах составляют: 11,75 — RPA I, 8,3 — RPA II и 3,9 — RPA III. [1].

Крупное ретроспективное исследование, включающее 502 пациента, которым было проведено ОБГМ+РХ, показало медиану выживаемости 16,1; 10,3 и 8,7 месяцев для RPA классов I, II, и III, соответственно. Результаты интерпретировались как повышение выживаемости при добавлении РХ по сравнению с ОБГМ в качестве монотерапии [40].

Таким образом, сочетание методик тотального и локального облучения позволяло добиться лучших показателей выживаемости и локального контроля.

Таким образом, стандартное лечение метастазов рака в головной мозг включает нейрохирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию. При этом сочетание этих методик и комбинации способов лучевого воздействия обеспечивает наилучшие результаты лечения. Появление новых таргетных препаратов и стереотаксической радиохирургии существенно улучшает прогноз заболевания, который в свою очередь определяется классом рекурсивного парциального анализа.

Список литературы

1. Аусландс К.Я. Влияние клинических факторов на продолжительность жизни у больных с множественными метастазами в головной мозг / Аусландс К.Я., Карклия Ю.А. и др. // Нейрохирургия. 2013. № 1. С. 31–35.
2. Ветлова Е.Р. Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге на аппарате кибернож. / Ветлова Е.Р., Голанов А.В. и др.// Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2012. Т. 76. № 1. С. 37–45.
3. Григоров С.В. Клинические особенности метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы / Григоров С.В., Плотникова В.Е. // Тюменский медицинский журнал. 2011. № 3–4. С. 41.
4. Григоров С.В. Метастазы опухолей в центральную нервную систему по данным протоколов вскрытий / Григоров С.В., Сакун П.Г., Винидченко М.А. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2006. № S3. С. 60–63.
5. Грязов А.Б. Возможности радиохирургического лечения метастазов рака в головном мозге./Грязов А.Б., Чувашова О.Ю. //Український нейрохірургічний журнал. 2012. № 3.С. 37–42.
6. Гусейнова Х. Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке гамма-нож (leksell gamma knife) и прогностические факторы / Гусейнова Х. и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2013. Т. 77. № 6. С. 4–13.
7. Карахан В.Б. Лечение больных с метастазами рака яичников в головном мозге: клиническое наблюдение. / Карахан В.Б. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 3. С. 96–99.
8. Кит О.И. Способ прогнозирования диссеминации рака молочной железы у женщин предменопаузального периода / Кит О.И., Франциянц Е.М., Лисутин А.Э. // патент на

изобретение RUS 2463599 22.02.2011.

9. Козлова М.Б. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола / Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-1. С. 81–86.

10. Куржупов М.И., Зайцев А.М. и др. Лечение больных с метастатическим поражением головного мозга / Куржупов М.И., Зайцев А.М. и др. // Нейрохирургия. 2010. Т. 2. № 4. С. 45–50.

11. Лошаков В.А. Комплексное лечение множественных метастазов в головном мозге / Лошаков В.А., Чмутин Е.Г., Голанов А.В. // Хирург. 2010. № 5. С. 47–50.

12. Михина З.П. Эффективность лечения одиночных метастазов в головном мозге в зависимости от групп прогноза. / Михина З.П., Ткачев С.И. и др. // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 2. С. 205.

13. Москвина Е.А. Капецитабин в лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы. / Москвина Е.А., Горбунова В.А. и др. // Опухоли головы и шеи. 2012. № 3. С. 59–63.

14. Насхлеташвили Д.Р. Выбор тактики лекарственного лечения больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга и гиперэкспрессией her2/neu. / Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А. и др. // Опухоли головы и шеи. 2011. № 3. С. 37–41.

15. Насхлеташвили Д.Р. Комбинированная химиотерапия в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга и плохим прогнозом / Насхлеташвили Д.Р., Бекашев А.Х. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 2. С. 28–30.

16. Насхлеташвили Д.Р. Роль таргетной терапии в комплексном лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга / Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А. и др. // Опухоли головы и шеи. 2012. № 4. С. 19–26.

17. Насхлеташвили Д.Р. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. / Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А. // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 3. С. 347–351.

18. Плотникова В.Е. Факторы риска метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы / Плотникова В.Е., Непомнящая Е.М., Григоров С.В. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 22. № 11. С. 84–89.

19. Погорелова Ю.А. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг / Погорелова Ю.А., Франциянц

- Е.М., Балязин И.В. и др. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. 2011. — № 3. С. 112–6.
20. Половников Е.С. Клинический опыт применения радиохирургического лечения метастазов в головной мозг / Половников Е.С. и др. // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 6. С. 52.
21. Решетов И.В. Длительный безрецидивный период у больного с метастазом рака легкого в головном мозге после комбинированного лечения./ Решетов И.В., Зайцев А.М. и др. // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 43–44.
22. Ротин Д.Л. Клинико-морфологические факторы прогноза при метастазах рака легкого в головной мозг. / Ротин Д.Л. и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2013. Т. 77. № 1. С. 24–29.
23. Рябуха Д.О. Особенности метастазирования рака легкого в головной мозг / Рябуха Д.О., Горбунова Т.А., Емшанов А.В. // Сибирский онкологический журнал. 2009. № S1. С. 167.
24. Сидоренко Ю.С. Активность свободнорадикальных процессов в ткани перифокальной зоны опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг / Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Балязин-Парфенов И.В.// Нейрохирургия. 2010. № 4. С. 54–57.
25. Сидоренко Ю.С. Клинико-эпидемиологическая оценка метастазирования в ЦНС у больных раком легкого / Сидоренко Ю.С., Григоров С.В., Шелякина Т.В. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2010. № 1. С. 47–50.
26. Терновой С.К. Диагностика церебральных метастазов рака молочной железы. / Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Кучук П.В. // Лучевая диагностика и терапия. 2011. № 1. С. 47–54.
27. Франциянц Е.М. Изменение уровня онкомаркеров в крови при метастазировании рака молочной железы в головной мозг / Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Бандовкина В.А. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. С. 615.
28. Chidel MA. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. /Chidel MA, Suh JH, Reddy CA et al // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(4):993–9.
29. Chougule PB. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy./ Chougule PB, Burton-Williams M et al // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; № 48 (3):114.
30. Eichler AF. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer/ Eichler AF, Kahle KT, Wang DL // Neuro Oncol 2010;12(11):1193–9.
31. Goyal LK. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma / Goyal LK, Suh JH et al // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; № 47(4):1007–12

32. Herfarth K. Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. Analysis of 122 metastases treated in 64 patients / Herfarth KK, Izwekowa O, Thilmann C, et al. // *Strahlenther Onkol* 2003;179(6):366–71.
33. Hoshi S. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients / Hoshi S, Jokura H et al // *Int J Urol* 2002;9(11):618–25 discussion 26; author reply 27.
34. Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases / Kondziolka D, Patel A, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2):427–34.
35. Lederman G. Fractionated radiosurgery for brain metastases in 43 patients with breast carcinoma / Lederman G, Wronski M, Fine M.// *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):145–54.
36. Liew DN. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases / Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al.// *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114(3):769–79
37. Mori Y. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival / Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):581–9.
38. Nieder C. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases / .Nieder C. Andratschke N, Grosu AL // *Strahlenther Onkol* 2003;179(1):16–20.
39. O'Neill BP. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases / O'Neill BP, Iturria NJ et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 55(5) P.1169–76.
40. Sanghavi SN. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. / Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):426–34.
41. Schoggl A. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases/Schoggl A, Kitz K, Reddy M, et al // *Acta Neurochir* 2000;142(6):621–6.
42. Selek U. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases / Selek U, Chang EL, Hassenbusch 3rd SJ, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1097–106.
43. Shaw E. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases. / Shaw E, Scott C, Souhami L et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291–8.
44. Shiau CY. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. / Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):375–83

45. Shirato H. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. / Shirato H, Takamura A, Tomita M, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):385–91.
46. Sneed PK. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? / Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3): 549–58.
47. Sperduto PW. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients / Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):655–61.
48. Wronski M. External radiation of brain metastases from renal carcinoma / Wronski M, Maor MH, Davis BJ et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):753–9.
49. Xu Z, Marko NF. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer / Xu Z, Marko NF, Chao ST // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):e739–47.
50. Yu C. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery / Yu C, Chen JC, Apuzzo ML // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1277–87.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.