ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра нейрохирургии и неврологии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

Академик РАН

Щербук Ю.А. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

«\_\_»\_\_\_\_\_\_\_2017 г.

**Дипломная работа**

на тему:Хирургическое лечение метастатических опухолей головного мозга

Выполнил:

студент 610 группы

Кутуев Ренат Камильевич

Научный руководитель:

д.м.н., доцент Щербук А.Ю.

Санкт-Петербург

2017 год

Оглавление

[Список сокращений 3](#_Toc482801812)

[Введение 4](#_Toc482801813)

[Глава 1. Литературный обзор 6](#_Toc482801814)

[1.1. Заболеваемость 7](#_Toc482801815)

[1.2. Распространение метастазов 10](#_Toc482801816)

[1.3. Клинические проявления и диагностика 11](#_Toc482801817)

[1.4. Лечение метастатического поражения головного мозга 16](#_Toc482801818)

[1.5. Прогнозы и выживаемость 27](#_Toc482801819)

[Глава 2. Материалы и методы 30](#_Toc482801820)

[Глава 3. Результаты исследования 35](#_Toc482801821)

[3.1. Клинические примеры 38](#_Toc482801822)

[Заключение 42](#_Toc482801823)

[Выводы 45](#_Toc482801824)

[Список литературы 46](#_Toc482801825)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 53](#_Toc482801826)

# Список сокращений

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МР – магнитно-резонансный

УЗИ – ультразвуковое исследование

СОД – суммарная очаговая доза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ХСО – хиазмально-селлярная область

ИK – индекс Карновского

# Введение

Метастатические опухоли головного мозга – одно из самых частых состояний, относящихся к внутричерепным опухолям, а также составляющее основной процент смертности у онкологических больных. Наиболее вероятными источниками метастазов являются опухоли лёгких, кожи, почек, молочной железы и желудочно-кишечного тракта. (Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vigneau F.D., Lai P, Sawaya R.E., 2004). Лечение подобных состояний может подразделяться на хирургическое удаление, радиотерапию и химиотерапию.

Исторически сложилось, что процент выживаемости после постановки диагноза чрезвычайно низок, однако за последние 30 лет новые технологические подходы к терапии подобных состояний в достаточной степени увеличили выживаемость пациентов. (Hardesty D.A. and Nakaji P., 2016) Рост данной цифры позволяет сконцентрироваться не только на количестве прожитых лет после подтверждения диагноза и проведенных мероприятий, но и на качестве жизни пациентов, улучшая последнюю и, тем самым, облегчая состояние больных на более длительный период.

Метастатические опухоли головного мозга – собирательное понятие, объединяющее в себе различные по гистологическому строению, клиническому течению и результатам терапии различные опухоли головного мозга, первичным источником которых являются новообразования, локализующиеся вне головного мозга (например, молочная железа, почки, лёгкие). Любое поражение головного мозга вторичными опухолями можно считать IV стадией опухолевого процесса, согласно TNM классификации – M1.

К сожалению, несмотря на высокую заболеваемость, в настоящее время всё ещё нет единой тактики лечения подобных пациентов. Онкология рассматривает таких больных как онкологических больных с отдалёнными метастазами, что отягощает прогноз заболевания и является неблагоприятным фактором. Лечением таких пациентов нейрохирурги занимались с XX века, однако, результаты лечения, в которых наблюдалась высокая летальность, инвалидизация и малые сроки жизни, настроили многих нейрохирургов скептически. (Войнаревич А.О., 1989; Гайдар Б.В, 2002; Posner J.B., 1980)

Хирургическое лечение метастатического поражения головного мозга позволяет достичь выраженного регресса неврологических нарушений, продлить сроки жизни и повысить качество жизни (а также уровень социальной адаптации) пациентов. (Cairncross J.G., Posner J.B., 1983)

Таким образом можно рассматривать хирургическое лечение как основной метод и первый этап комбинированной терапии. Важно помнить о том, что даже тотальное удаление очага не может свидетельствовать об излечении пациента.

В настоящее время единое мнение о тактике лечения больных с множественными метастазами в головной мозг не сформировано до конца, так же не определены факторы, которые могут негативно влиять на прогноз процесса, что позволило бы на догоспитальном этапе оценить эффективность последующего лечения.

Цели и задачи:

Целью данной работы является улучшение результатов хирургического лечения и диагностики пациентов с метастатическим поражением головного мозга на этапе хирургического вмешательства.

Для достижения этой цели были определены следующие задачи:

1. Анализ особенностей неврологической симптоматики и общего состояния пациентов в зависимости от характера метастатического поражения, расположения, размеров и его глубины.

2. Выбор адекватного метода диагностики поражения головного мозга, который позволяет точно определить характер новообразования, количество очагов и локализацию для выработки адекватных методов лечения.

3. Оценка ближайших результатов хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от тактики оперативного вмешательства и характера поражения.

4. Анализ факторов, неблагоприятно влияющих на продолжительность жизни пациентов после проведённого хирургического лечения и анализ факторов, определяющих прогноз заболевания.

# Глава 1. Литературный обзор

Метастаз (греч. metastasis, перемещение) – вторичный патологический опухолевый очаг, который возникает в результате переноса током крови или лимфы частиц из первичного очага болезни. (Seyfried T.N., 2013)

Метастатический процесс представляет собой терминальные этапы развития онкологического процесса, протекающего в несколько шагов (Valastyan S., Weinberg R.A., 2011), который является основной причиной смерти онкологических больных. (Zhang C., Yu D., 2011)

Метастазы характеризуются распространением из локализации первичной опухоли, которое возможно, как в органы первичной опухоли, так и в другие. Распространение метастазов в регионарные лимфатические узлы не считается метастатическим процессом, однако, является показателем плохого прогноза заболевания. Опухолевые клетки покидают первичную опухоль, попадают в кровоток или в лимфатические сосуды, циркулируя там, после чего через сосудистую стенку проникают в здоровые ткани, давая начало метастатическому процессу. (Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J., 2009)

Метастазы в головном мозге возникают в среднем от 10% до 30% случаев у взрослых онкологических пациентов и являют собой более частое явление, нежели первичные опухоли головного мозга (Gavrilovic I.T., Posner J.B., 2005; Stewart B.W., Wild C., 2014). Наиболее частые источники первичной опухоли – карцинома молочной железы и меланома, однако, ряд авторов утверждает, что любая опухоль может давать метастазы в головной мозг (Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H., 1996).

Общепринятой классификации вторичных опухолей головного мозга не существует, поэтому целесообразно будет использовать классификацию по источнику первичной опухоли. В системе Международной Классификации Болезней МКБ-10 вторичные опухоли головного мозга входят в группу С00-С97 (Злокачественные новообразования) и кодируются как C76–C80 (Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточнённых локализаций)

Учение о метастатическом раке мозга ведет свое начало с 1830 года, когда J. Cruveilhier впервые описал больную, страдающей раком молочной железы, у которой после смерти на вскрытии были обнаружены в больших полушариях мозга три раковых узла, трактовавшихся им как метастатические. В 1922 году G.B. Hassin и H.D. Singer дали подробную характери­стику морфологических изменений вещества головного мозга при раковых метастазах. Первые данные о хирургическом лечении метастатического поражения головного мозга были опубликованы F.C. Grant в 1926 году. Им были обследованы 25 больных с метастазами в головной мозг, проопери­рованных за период с 1913 по 1926 год, средняя продолжительность жиз­ни в этой группе больных составила 3 месяца.

## 1.1. Заболеваемость

В Российской Федерации нет статистического анализа частоты поражения головного мозга метастазами, однако, некоторые авторы, проводя анализ статистики заболеваемости всеми заболеваниями онкологического спектра и оценивая данные различных исследований, фокусом которых являлись метастазы в головной мозг, получали условную цифру 45,8 на 100 тыс. населения (Алешин В.А. и др., 2014). Ежегодно в США регистрируется более 200000 новых случаев поражения головного мозга метастазами, что в десять раз выше по количеству, чем пациентов с первичной онкологией головного мозга (от 17 до 24 тысячи ежегодно зарегистрированных случаев) (Fox B.D., Cheung V.J., Patel A.J., Suki D., Rao G., 2011). Данные цифры так же могут зависеть не только от общей онкологической заболеваемости, но и в целом от качества медицинской помощи в исследуемых регионах, к примеру, в развивающихся странах данная цифра будет ниже, так как достаточно малое количество пациентов доживает до развития метастатического поражения головного мозга. (Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., Гехт А.Б., 2009)

В настоящее время метастазы составляют 20-30% всех опухолей головного мозга. (Barnholtz-Sloan JS, 2004). С развитием онкологии отмечается резкое увеличение продол­жительности жизни онкологических больных, и прямо пропорционально с этим возрастает число случаев метастазирования. По клиническим данным и данным аутопсии, у 20-50% от числа всех онкологических больных имеются метастазы в головной мозг (Arbit E., Wronski M., Burt M., Galicich J.H., 1995). Эти показатели зависят от гистоструктуры первичного очага, степени агрессии, времени его обнаружения и курабельности.

Лидирует в структуре метастатического процесса рак легкого, который составляет от 50 до 60% всех случаев. (Bindal R.K., 1995). Метастазирование данной патологии отмечено у 10-18% больных в первый год после установления диагноза (Boring C.C., 1994) и это число увеличивается до 50-60% на второй год жизни (Wronski M., 1992). Такой высокий удельный вес данной патологии объясняется и тем, что она занимает первое место в онкологической заболеваемости, ежегодно более 170000 человек в США заболевает этой патологией и умирает более 153000 (Wronski М., 1992). Более 50% метастазов лёгких в головной мозг носит множественный характер (Catinella F.P., Kittle C.F., 1989).

На втором месте по статистике находится рак молочной железы - до 20% от общего числа больных (Pieper D., Hess K.R., 1996), и в последнее время происходит увеличение количества больных из данной группы благодаря появлению новых методов адъювантной терапии, которые позволяют увеличить среднюю продолжительность жизни таких пациентов, тем самым увеличивая вероятность развития отдалённых метастазов в головном мозге, где образуются химиорезистентные очаги (Pieper D., Hess K.R., 1996). Частота метастазирования данной патологии в головной мозг составляет порядка 30-40%. Эти опухоли часто дают множество сопутствующих системных метастазов, но они гормонозависимы и хорошо поддаются лучевой и химиотерапии (Wronski М., Arbit Е., McCormick В., 1997).

За последние десятилетия резко возросла частота встречаемости и удельный вес метастазов меланомы в голову, составляющих от 9 до 16% всех церебральных метастатических новообразований (Fox B.D., 2011; Gavrilovic I.T., 2005). По наблюдениям отдельных авторов, от 48% до 72% больных, имеющих диссеминированную форму меланомы, так же имеют метастазы в головной мозг. По данным клинических работ, 10% от числа всех больных с меланомой имеют очаги поражения головного мозга. Наиболее часто метастазы носят множественный характер (от 60% до 80% всех случаев), гораздо реже поражают твёрдую мозговую оболочку (около 5-6%), в трети случаев могут давать кровоизлияния в опухоль, которое ведёт к образованию внутримозговых и реже субдуральных гематом. При этом более чем в половине случаев у таких пациентов имеются метастазы в других органах (Gupta G., 1995).

Так же в структуре метастатического процесса встречаются метастазы рака почки, которые составляют от 6 до 9% от всего числа случаев, однако, следует помнить, что риск подобного процесса при данной патологии достаточно низок, и ее особенностью является дли­тельный латентный период после установления первичного диагноза, в среднем до 10-18 месяцев. Чаще всего возникают одиночные метастазы - в 70 % случаев, и с большой частотой имеют субтенториальную локали­зацию - до 30% (Wronski М., Arbit Е., Russo Р. et al., 1996).

Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта, давая отдалённые метастазы в головной мозг в более чем 80% случаев так же сопровождаются вторичными очагами в лёгких. Они составляют от 5% до 6% от общего числа. Данная патология нечувствительна к лучевой и химиотерапии (Damiens K. et al., 2012).

## 1.2. Распространение метастазов

Источник метастазирования в головной мозг может представлять собой опухоли разных локализаций и гистологического строения, однако, различные первичные раки метастазируют в головной мозг с неодинаковой частотой.

Известно, что метастазы в головной мозг особенно легко возникают при первичном по­ражении органов грудной клетки, в особенности легких и грудной железы (Andrade A.C., 2012). Для распростра­нения метастазов из первичного очага основными путями являются гема­тогенный - наиболее распространенный, а также лимфогенный путь.

Гема­тогенный путь метастазирования осуществляется через образование опу­холевого эмбола, который током крови через систему полых вен попадает в правые отделы сердца, достигает малого круга кровообращения, проникает в ле­вые отделы сердца, а затем, достигнув большого круга кровообращения, проникают в головной мозг через каротидные и вертебральные артерии. В доказательство этого пути ме­тастазирования приводятся факты нахождения при гистологическом ис­следовании раковых клеток в кровяном русле, в сосудах и стенках сосудов головного мозга (Nguyen D.X., 2009), а также преимущественно субкортикальное расположение метастатических узлов в головном мозге (место наиболее узкого диаметра артериол мозговых сосудов). При клини­ческих и экспериментальных наблюдениях метастазирования опухолей внелегочной локализации в центральную нервную систему через систему легочных сосудов часто дает рост опухоли в легком (первичный метастаз) с последующим метастазированием в головной мозг (вторичный метастаз).

Существует парадоксальный путь гематогенного распространения метастазов в головной мозг, минуя легочный круг кровообращения, опи­санный в 1940 г. Он осуществляется по венозным сплетениям позвоночника, начиная от уровня полости малого таза. Согласно автору, при напряжении кровь выталкивается непосредственно в вертебральную систему вен из торакоабдоминальной полости, тем самым давая парадоксальные внелёгочные метастазы. (Batson O.V., 1940)

Лимфогенный путь метастазирования наиболее характерен для диф­фузного поражения мозговых оболочек. Распространение осуществляется вдоль пери- и эндоневральных влагалищ нервов вплоть до вхождения спинальных корешков в позвоночный канал, а через них - в субарахноидальное пространство. Данные каналы обнаружены в телах позвонков на их пе­редней поверхности начиная с VII грудного до II поясничного позвонка включительно. (Rusciano D., 1993)

## 1.3. Клинические проявления и диагностика

Симптоматология и клиника метастатического поражения головного мозга, как и первичных новообразований, слагается из общемозговых, очаговых и общесоматических симптомов. Однако, несмотря на общность и сходство клинических симптомов метастазов с первичными опухолями го­ловного мозга, в особенности со злокачественными (мультиформными глиобластомами, олигодендроглиобластомами, эпендимобластомами, менингосаркомами), клиника при вторичном поражении имеет ряд особенно­стей, которые в ряде случаев позволяют дифференцировать его от первич­ных новообразований. Существенную роль в диагностике играют анамне­стические данные. Установлено, что при наличии онкологического анам­неза и одиночного поражения головного мозга в 70% случаев имеется ме­тастатическое поражение (Patchell R.A. et al., 1990), а при множественных очагах эта цифра достигает 90% (Alexander Е., Moriarty Т.М., Davis R.B. et al., 1995).

Наиболее общей и характерной особенностью для метастатического поражения является острое или подострое начало заболевания. Отмечается раннее появления и резкая выраженность головных болей у более чем 90% больных, часто с возникновением тошноты и рвоты (составляет около 70% случаев), при этом иногда данные симптомы появляются внезапно и задолго до появления объективных признаков внутричерепной гипертензии и очаговых мозговых симптомов. Головные боли встречаются не только часто, но и отличаются большей интенсивностью, особенно при метастазах в заднюю черепную ямку и в височную долю (Arbit Е., Wronski М., 1996). Как и при первичных опухолях, они нередко носят распираю­щий характер и возникают приступообразно, достигая наибольшей интенсивности ночью и под утро. Рвота наибольшей интенсивности возникает обычно в начальный период болезни и затем прекращается, становясь амнестическим симптомом, о котором больные в ряде случаев забывают. Обращает на себя внимание также раннее появление и большая выражен­ность в случаях возникновения головной боли психических расстройств (50%) по сравнению с первичными опухолями (Arbit Е., Wronski М., 1996). Изменения психики в начале заболевания выражаются в эмоциональной неустойчивости, астении и некоторой заторможенности. В далеко зашед­ших случаях заболевания развивается апатия, оглушенность и сонливость. Наоборот, такие характерные гипертензионные симптомы, как застойные диски зрительных нервов, брадикардия, гипертензионные, остеопоротические изменения в костях черепа, особенно турецкого седла, встречаются при метастатических поражениях значительно реже по сравнению с первичными опухолями головного мозга (Arbit Е., Wronski М., Burt M. et al., 1995).

Очаговые симптомы при них играют не столь выразительную роль, как при первичных опухолях, встречаются не так часто и проявляются не так ярко. Вследствие подкорковой локализации большинства метастазов очаговые симптомы складываются обычно из проводниковых двигательных и чувствительных нарушений. В типичном случае отмечается нарас­тания их интенсивности и появление со временем новых симптомов, ино­гда с ремитирующим течением. Сравнительно редки корковые симптомы раздражения в виде парестезий и галлюцинаторных обманов чувств. Скудность и невыразительность очаговых симптомов затрудняют топиче­скую диагностику и расширяют показания к применению дополнительных методов исследования.

Диагностика интракраниальных метастазов в основном строится на результатах томографического обследования с помощью КТ и МРТ (Browman G.P., 1995). Большинство метастазов на КТ без контрастирования имеют пониженную плотность. Лишь в случае наличия геморрагических, кальцифицированных и высоко­протеиновых включений или высокой плотноклеточности метастаз имеет повышенную плотность на КТ. (Browman G.P., 1995) Отложения кальция могут определяться в метастазах аденокарциномы толстого кишечника, желудка, яичников, лег­ких, а также в метастазах остеосаркомы и хондросаркомы (Fink K.R., 2013). Нередко плотность метастазов на КТ равна плотно­сти мозга, но тем не менее они хорошо выявляются на фоне окружающего отека. Часто после введения контрастного вещества на КТ метастаз имеет вид кольца, так называемый «корона-эффект», с повышенной по перифе­рии плотностью, так как в центре опухоли имеется некроз или киста, и обильной васкуляризации по периферии (Fink K.R., 2013). При КТ наблюдаются различные варианты кольце­видной формы метастазов: круглые, овальные, в виде спирали, полу спира­ли, неправильной формы и т.д. Часто отмечаются участки мелких кровоиз­лияний внутри зоны некроза, которые отличаются более высокой плотно­стью. Могут встречаться метастазы и более гомогенной структуры (Fink K.R., 2013). Наличие множественных очагов поражения значительно по­вышает вероятность установление диагноза метастатического поражения. Располагаются они чаще всего беспорядочно. Метастазы могут варьировать по своим раз­мерам от мелких, в большом количестве разбросанных по всему мозгу, до крупных, представляя собой узлы высокой плотности, либо кольцевидные образования. При этом у одного пациента можно наблюдать метастатические узлы на раз­ной стадии их развития: плотные гомогенные и с участками некроза (Barajas R.F., 2012).

Исследования помощью МР-томографов показали, что информативность метода MP-томографии, осо­бенно в сочетании с контрастированием, является более высокой по срав­нению с KT (Fink K.R., 2013). При MP-томографии фокусы метастатического поражения хорошо визуализируются на Т2-взвешенных изображениях. Несмотря на их изоинтенсивность по отноше­нию к мозговой ткани во всех режимах сканирования, в режиме Т2 перифокальный отек хорошо очерчивает зоны поражения. На томограммах, взвешенных по Т1, метастазы либо изоинтенсивны, либо гипоинтенсивны по сравнению с белым веществом мозга, тяжело визуализируясь или практически не визуализируясь (Fink K.R., 2013). В метастатических опухолях вне зависимости от размеров так возможно определить центральный некроз, который является гипоинтенсивным в Т1 и гиперинтенсивным в Т2 (Fink K.R., 2013). В случае меланомы можно выявить негеморрагический метастаз в виде уча­стка высокой интенсивности на Т1-взвешанной МРТ и изо- или гипоинтенсивного на Т2-взвешанной МРТ вследствие присущего опухоли пара­магнитного эффекта, обусловленного меланином. Подтверждением этого являются MP-проявления метастазов амеланотической меланомы, которые могут иметь характеристики сигнала, сходные с другими негеморрагиче­скими метастазами: низкий сигнал на Т1-взвешенной и высокий на Т2- взвешенной МРТ (William T. C. et al. 1995).

При использования внутривенного контрастного усиления всегда наблюдается повышение интенсивности сигнала от опухолевой ткани, что позволяет точнее определить локализацию, а также количество метастатических узлов (Fink K.R., 2013). Повышается качество и надежность визуализации метастазов, расположенных в задней черепной ямке, в базальных отделах височной и лобной долей мозга. Контрастное усиление повышает специфичность МР-диагностики в дифференцировке субкортикальных солитарных метастазов и лакунарных инфарктов мозга. Последние обычно не накапливают контрастное вещество. При удвоении и даже тройной дозе контрастного веще­ства можно выявить дополнительные метастатические образования, плохо видимые при обычной дозировке контраста (Fink K.R., 2013). При мета­стазах с кровоизлиянием в опухоль ее приходится дифференцировать с ге­матомами, при этом внутривенное введение контрастного вещества при новообразовании позволяет определить дополнительное усиление сигнала в режиме Т1 (William T. C. et al. 1995).

Кроме того, метастатическое поражения по характеристикам МРТ необходимо дифференцировать с другими состояниями, такими как злокачественные глиомы, абсцессы, гранулёмы, паразитарные кисты, злокачественные менингиомы, инсульты, радиационные некрозы, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, а также рассеянный склероз в стадии обострения (William T. C. et al. 1995).

Вместе с тем, необходимо иметь ввиду, что иногда, особенно в начальной стадии, метастазы клинически не проявляются, и при МРТ с контрастом обнаруживаются так называемые «немые» очаги поражения, кото­рые не выявлялись при клиническом и даже радиоизтопном исследовании (Healy М.Е., 1987).

Многочисленные попытки разработки классификации метастазов по КТ и МРТ-характеристикам в зависимости от первичной опухоли, к сожалению, не привели к успехам, так как все подобные классификации имеют большое количество разногласий и исключений, а также, затрудняет подобный процесс то, что метастаз практически из любого органа в мозг может иметь сходные свойства и конфигурацию (Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., 1997).

## 1.4. Лечение метастатического поражения головного мозга

Лечение метастазов в головной мозг является комбинированным и состоит из этапов (Arbit Е., Wronski М., 1996). Всем больным после установления диагноза рекомендуется назначение кортикостероидной терапии (Selker R.G., 1983). Препаратом выбора является дексаметазон, так как он обладает минимальным менералокортикоидным эффектом, который уменьшаeт отек за счет снижения про­ницаемости капилляров и стабилизации клеточных мембран и мембран органелл. Эффект кортикостероидной терапии отмечен более чем в 75% случаев (Ryken T.C., 2010). Через 6-24 часа после первичного введения препарата проявляются первые признаки клинического действия, макси­мальный эффект наступает на 3-6-й день терапии. Рекомендуемая доза препарата 4 мг 4 раза в день с максимальным распределением дозировки в течение первой половины дня в\в или в\м до стабилизации состояния, по­сле чего переходят на поддерживающую терапию с наиболее частой дози­ровкой 8 мг в сутки (Ryken T.C., 2010). Средняя эффектив­ность кортикостероидной терапии - в течение 2 месяцев, иногда и дольше. Примерно 10% больных нечувствительны к гормональной терапии (Ryken TC, 2010). Эти факторы и большое число побочных действий и осложнений, которые наступают особенно при длительном использовании препарата, а также то, что он никоим образом не действует на объем опухоли, резко ограничивает возможности данного метода.

Основным методом лечения метастазов в головной мозг является их хирургическое удаление (Гайдар Б.В., 2002; Yaeger K.A., 2013). Цель хирургического лечения - установление гистологического диагноза опухоли (Yaeger K.A., 2013), достижение регресса неврологических нарушений (Bindal R.K. et al., 1996) и выполнение местного, по возможности радикального вмешательства (Wronski M. et al., 1995). Тех­ника хирургического удаления метастатических узлов в головной мозг не­сложна и мало отличается от удаления первичных внутримозговых опухо­лей (Гайдар Б.В., 2002)

Хирургическое лечение является вариантом для пациентов: 1) с солитарным поражением головного мозга и наличием неврологической симптоматики, 2) единичным поражением головного мозга при отсутствии прогресса онкологической патологии на экстракраниальном уровне и при наличии неврологической симптоматики, 3) при множественном поражении головного мозга, при наличии жизнеугрожающего состояния, которое возникло вследствие масс-эффекта, кровотечения, гидроцефалии, или если одно из образований является основным в клинической картине и определяет тяжесть пациента, при этом имеются резервы для последующего консервативного лечения, после удаления данного образования. Так же хирургическое удаление возможно при анатомически доступных и локализационно разобщённых резектабельных метастазах за одну операцию при возможности изменения позиционирования пациента. По объёму и по технике хирургического вмешательства можно выделить разные виды оперативного лечения – удаление опухолевого образования единым блоком, фрагментирование, субтотальное удаление, установка резервуара Оммайа (Алешин В.А и др., 2014).

В настоящее время при хирургическом лечении больных, имеющих опухоли головного мозга, большинство хирургов считает, что опухоли головного мозга необходимо удалять максимально в пределах хирургической дозволенности (в пределах границ, коими являются границы зон накопления контраста при МРТ-исследовании, границы зон патологической флюоресценции, функционально значимые зоны коры и проводников белого вещества). Каждая операция рассчитана на минимизацию хирургической травмы, максимально бережное сохранение неповреждённых структур мозга, а также анатомическую и функциональную целостность артерий и вен. (Гайворонский А.И., Кондаков Е.Н., Свистов Д.В., Гуляев Д.А., 2014)

Основным требованием является соблюдение максимального радикализма и абластичности с учетом параметров физиологической дозволен­ности (Гайворонский А.И., Кондаков Е.Н., Свистов Д.В., Гуляев Д.А., 2014; Wronski M. et al., 1995; Yaeger K.A., 2013;). Обнаружение ме­тастатического узла, расположенного обычно в белом веществе, неглубоко под корой, иногда прорастающего ее, не представляет особой технической трудности при проводимом в таких случаях интракраниальном вмешатель­стве. Локализация его часто распознается по измененному внешнему виду коры, уплощенным, как бы расплющенным и измененным в цвете извили­нам, по анемизированным или воспалительно измененным, гиперимированным, нередко по кровоизлияниям в опухоль и окружающую мозговую ткань (Bindal R.K., 1995; Yaeger K.A., 2013). В основном ме­тастазы представляют собой опухолевый узел с четкими границами с ок­ружающей мозговой тканью, часто содержат очаги некроза и могут иметь кистозный компонент. Иногда они инфильтрируют соседние ткани, в этих случаях опухолевые клетки распространяются на глубину 5 мм от видимой границы патологи­ческой ткани. Чаще всего метастазы располагаются супратенториально (80 - 85%), реже - субтенториально (15-20 %) (Bindal R.K., 1995).

Излюбленным местом поражения является граница пе­рехода серого вещества в белое, в области лобной, теменной и височных долей, в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии (Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho К.Н. et al., 1996). В настоящее время с применением микроскопического увеличения, микрохирургической техники и дополнительных методов интраоперационной визуализации и клинико-физиологического контроля удается заметно уменьшить число послеоперационных неврологических осложнений с до 1-2% (Yaeger K.A., 2013).

Хирургические доступы к метастазам зависят от их локализации и функциональной значимости пораженной зоны. При суб­кортикальном расположении опухоли используются проекционные транс­кортикальные доступы, а в случаях ее локализации в функционально ак­тивной зоне (что можно точно установить путём картирования коры головного мозга) применяются внепроекционные доступы (Alexander Е. et al., 1995). Использование дополнительных методов кон­троля улучшает прогноз хирургического лечения (Yaeger K.A., 2013). Современные навигационные технологии при надлежащем их использовании позволяют осуществлять оперативные вмешательства на нервной системе в соответствии с этими требованиями.

Таблица 1

Классификация доступов к структурам черепа и головного мозга по топографо-анатомическому принципу (Б.В. Гайдар и др., 2011)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа доступов | Подгруппы | Название доступов |
| Доступы к дорсолатеральной (конвекситальной) поверхности полушарий | 1. К лобной доле  2. К височной доле  3. К теменной доле  4. К затылочной доле | Гемикраниэктомия  Лобный, бифронтальный  Височный, передневисочный, задневисочный, лобно-височный  Теменной, верхнетеменной, нижнетеменной  Затылочный (затылочно-парамедианный), теменно-затылочный |
| Доступы к структурам срединной линии через свод черепа | - | Передний, средний, задний (затылочный межполушарный)  Парасагиттальный |
| Доступы к передней черепной ямке и хиазмально-селлярной области | 1. Транскраниальные  2. Трансфациальные | Птериональный  Бифронтальный  Субфронтальный  Лобно-височный  Орбитозигоматический  Трансназальный-транссфеноидальный  Трансназально-трансэтмоидальный |
| Доступы к задней черепной ямке | 1. Передние  2. Боковые (в т.ч. и экстралатеральные)  3. Задние | Передний трансбазальный  Трансназальный транскливальный  Трансоральный транскливальный  Трансмаксиллярный  Транслабиринтный  Инфралабиринтный  Апикальная резекция (передний транспирамидный)  Тотальная петрозэктомия  Ретролабиринтный  Транскохлеарный  Транскондилярный в различных модификациях  Срединный субокципитальный  Субокципитальный парамедианный  Ретросигмоидный |
| Комбинированные |  |  |

Стереотаксические компьютерные навигационные системы основаны на применении стереотаксических шлемов, которые фиксируются на голо­ве пациента и выполняется МРТ или КТ-исследование, при этом получен­ные данные заносятся в компьютер и проецируются на зону операционно­го действия. Применение данной системы позволяет выполнять малотравматичные краниотомии, рассекать твердую мозговую оболочку на не­большом протяжении и минимально обнажать мозговое вещество. Недостатками являются, в первую очередь, дороговизна метода и необходимость фиксации стереотаксического шлема (Orringer D.A., 2012). По этой причине были разработаны методы компьютерной стереотаксической навигации без ис­пользование шлема. Больному в дооперационном периоде на скальпе и костях мозгового и лицевого черепа имплантируются маркеры, при нали­чии которых выполняется МРТ-исследование и данные вносятся в компь­ютер. По ним и осуществляется проецирование и модулирование хирурги­ческого доступа и этапов операции (Orringer D.A., 2012). Использование данной системы существенно снижает травматичность, но недостатком ее является отсутствие контроля в режиме реального времени (Alexander Е., Moriarty Т.М. et al., 1995; Orringer D.А., 2012). По этой причине чаще всего используют сочетание компьютерных навигаци­онных систем с УЗИ.

Особые трудности возникают при удалении метастатических узлов, расположенных субкортикально в функционально значимых зонах. Данной группе больных в дооперационном периоде рекомендуется выполнять функциональное МРТ-исследование и электромагнитоэнцефалографию, а при подтверждении расположения опухоли в функционально значимой зоне интраоперационно необходимо применять функциональное картирование (Orringer D.A., 2012; Yaeger K.A., 2013).

Phase Reversal - шаговая регистрация изменения направления движения является методом функционального картирования мотор­ной и сенсорной зоны на основе соматосенсорных потенциалов и шагового перемещения интраоперационных электродов на поверхности коры голов­ного мозга. После расположения электрода вблизи моторной или сенсор­ной зоны производится стимуляция срединного нерва, результаты фикси­руются электродом, используется позитивный потенциал возникает вбли­зи моторной зоны и негативный потенциал вблизи сенсорной зоны. Данная методика может быть применена и для области центральных извилин (Alexander Е., Moriarty Т.М. et al., 1995; Orringer D.А., 2012).

Направленная стимуляция представляет метод функционального картирования с использованием прямой стимуляции коры головного мозга. Интраоперационно при помощи биполярного электрода с разведением браншей на 5 мм пульсо­вым разрядом частотой 60 Hz в течение 1 мсек наносят разряды на функциональную зону коры при силе тока от 1 до 15 шА и при этом регистри­руются сокращение мышц лица, рук и ног (Al-Shamy, G., 2009; Orringer D.A., 2012; Yaeger K.A., 2013).

Использование вышеперечисленных дополнительных методов позволяет расширить применение хирургического метода лечения и выработать показания к его проведению: 1) при всех одиночных метастазах в головной мозг; 2) при наличии метастазов радионечувствительных опухолей (меланома, рак поч­ки); 3) при максимальных размерах опухолевого узла больше 3 см (Patchell R.A., 1990).

Обязательным условием для проведения хирургического лечения метастазов в головной мозг является компенсированное состояние первично­го очага и оценка общего состояния пациента по шкале Карновского выше 60 баллов (Patchell R.A., 1990).

Таблица 2. Шкала Karnofsky (Карновского)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Активность | Баллы |
| Нормальная активность пациента | Жалобы отсутствуют, признаков заболевания нет | 100 |
| Нормальная ежедневная активность, незначительная степень выраженности заболевания | 90 |
| Нормальная ежедневная активность пациента поддерживается с усилием, умеренная степень выраженности заболевания | 80 |
| Утрата трудоспособности, необходимость ухода в различном объёме | Способен себя обслуживать, но неспособен на поддержку нормальной ежедневной активности или выполнение активной работы | 70 |
| Нуждается в уходе в отдельных случаях, по большей степени способен обсуживать себя | 60 |
| Частично способен на самообслуживание, часто нужен уход, часто необходима медицинская помощь | 50 |
| Не способен на самообслуживание, пациенту требуется медицинская помощь, быстрая прогрессия заболевания | Не способен на самообслуживание, требуется медицинский уход | 40 |
| Не может себя обслуживать, необходима госпитализация, однако, отсутствует непосредственная угроза жизни | 30 |
| Тяжелое проявление заболевания, необходимость в поддерживающей терапии | 20 |
| Терминальное состояние, быстро прогрессирующий процесс | 10 |
| Смерть | 0 |

Как показывают рандомизированные ис­следования, в группу хирургической дозволенности посте­пенно включаются и мультифокальные метастазы в головной мозг. В своей работе A.K. Bindal провел сравнительный анализ трех групп больных: с множественными хирургически доступными метастазами, с множествен­ными, но не во всех случаях хирургически доступными узлами и одиноч­ными узлами. По характеристикам отбора, числу больных и тактике лече­ния группы были идентичны. В результате самые плохие показатели ока­зались, как и ожидалось, во второй группе. Больные в первой и третьей группе по показателям средней выживаемости и общей послеоперацион­ной летальности соответствовали, и только ранняя послеоперационная ле­тальность в первой группе была выше. Это исследование показало, что хи­рургическое лечение при мультифокальном метастазировании в головной мозг так же эффективно, как и при одиночном поражении, при возможно­сти тотального удаления всех узлов (Patcheil R.A., 1996; Bindal A.K., 1996).

Как показывает практика, хирургически тотальное удаление всех узлов поражения воз­можно при их численности, не превышающей трех, и чаще всего достаточ­но крупных по размерам. При множественном поражении и наличии одно­го, наиболее крупного, узла (более 3 см в диаметре), обуславливающего неврологическую симптоматику, и множества мелких, бессимптомных очагов рекомендуется хирургическое вмешательство с удалением крупного узла и проведением стереотаксической деструкции или лучевой терапии по поводу мелких очагов поражения (Ahluwalia M.S., 2014; Yaeger K.A., 2013).

Стереотаксическая радиохирургия (gamma knife) - основные принципы были разработаны в Швеции в 1951 году - представляет со­бой систему модифицированного линейного ускорителя с малой вращающейся диафрагмой коллиматора на основе кобальта 60, управляемую ком­пьютерной системой и контролируемую МРТ-установкой, что позволяет фокусировать ионизирующее излучение в зоне интракраниального очага. Метод позволяет давать одномоментно необходимую дозу лучевой нагруз­ки на очаг поражения, которая вычисляется, исходя из размеров опухоли (Ahluwalia M.S., 2014), без повреждения путевых и местных ок­ружающих тканей. В настоящее время данная установка модернизирована и позволяет проводить сеансы за очень короткий интервал времени. Не­достатком данного метода, кроме его очень высокой дороговизны, счита­ется невозможность провести в зоне деструкции подтверждение гистоло­гической картины заболевания, а у 11% больных с онкологическим анам­незом такой очаг может оказаться первичным поражением (Ahluwalia M.S., 2014).

Лучевая терапия всей головы (Whole Brain Radiation Therapy) впервые использована в 1954 году. Облучение всего головного мозга проводят по специальной методике с двух боковых фигурных полей с экранировкой свинцовыми блоками лицевой части че­репа и слухового прохода. По мнению рентгенрадиологов, для проведения облучения всего головного мозга необходимы определенные условия: стабильное состояние первичного очага; возраст до 60 лет; состояние по шкале Карновского выше 60 баллов, наличие метастазов только в головном мозге (Ahluwalia M.S., 2014). Метод является простым и доступным, но имеет много побочных эффектов. Данные ретроспективного анализа показали, что у бо­лее чем половины больных после облучения всего головного мозга смерть наступала из-за резкого прогрессирования первичного очага заболевания, что вероятнее всего обусловлено иммуносупрессией, спровоцированной лучевой нагрузкой (Ahluwalia M.S., 2014).

Несмотря на это, облучение все­го головного мозга часто используется как метод адъювантной терапии после хирургического лечения или стереотаксической радиохирургии, что позволяет резко снизить число рецидивов метастазов в головной мозг. Также методом выбора лучевая терапия является при мультифокальном поражении и при высокой лучевой чувствительности опухоли (мелкокле­точный рак легкого) (McTyre E., 2013).

Эффективность химиотерапии при метастазах в головной мозг не доказана, oднако, учитывая, что заболевание является полиорганным, если не сказать системным, так как имеет ме­сто циркуляция опухолевых клеток в кровеносных и лимфоносных систе­мах, то неиспользование комплексного метода лечения было бы необос­нованным. Химиотерапия при ме­тастазах в головной мозг должна быть направлена на первичный очаг и схемы чаще всего подбираются под гистоструктуру первичного очага. Считается, что гематоэнцефалический барьер непроницаем для химиопрепаратов, однако наличие вторичной опухоли в головном мозге явно свиде­тельствует о его нарушении ([Soffietti R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soffietti%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12382150)., 2002).

Наиболее эффективно действие химиопрепаратов в момент активного де­ления опухолевых клеток, что часто можно спровоцировать хирургиче­ским лечением, после которого также резко повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Полихимиотерапия часто показана больным с метастазами рака грудных желез, мелкоклеточного рака легко­го, герминогенных опухолей и меланомы ([Soffietti R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soffietti%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12382150)., 2002; Ahluwalia M.S., 2014)

## 1.5. Прогнозы и выживаемость

Больные с метастазами в головной мозг и отсутствием какого-либо лечения живут в среднем 4 недели от момента клинического проявления ме­тастатического поражения (Hall W.A. et al, 2000) и чаще всего причиной смерти является резкое прогрессирование интракраниального очага с развитием дислокации мозговых структур. Своевременное и адекватное назначение кортикостероидной терапии увеличивает среднюю продолжительность жизни больных данной группы до 2 месяцев ([Ryken T.C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryken%20TC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., 2010).

Результаты выживаемости больных после хирургического лечения зависят от многих факторов. В первую очередь резкое изменение показателей средней про­должительности жизни отмечалось после повсеместного внедрения КТ и МРТ головного мозга как методов точной нейровизуализации. В докомпьютерную эру были высокие показатели послеоперационной летальности и низкий уровень выживаемости (Grant F.C., 1926; Stortebecker T.P., 1954)

Появление новых методов диагностики, усовершенствование техни­ки хирургического лечения с интраоперационным использованием совре­менных навигационных и электрофизиологических систем позволило су­щественно снизить показатели послеоперационной летальности и повы­сить выживаемость больных при удовлетворительном качестве жизни (Hall W.A., 2000).

Активная хирургическая тактика в отношении одиночных метастазов в головной мозг безусловно оправдана, и, как показывает практика успеш­но применяется в течение многих десятков лет. Основной целью и дости­жением данного вида лечения является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных с метастатическим поражением. (Hall W.A., 2000) Средний показатель продолжительности жизни после тотального хирургического лечения со­ставляет 9-12 месяцев. В течение длительного времени множественный характер метастазирования в головной мозг считался противопоказанием для хирургического лечения (Ransohoff J., 1975).

Одна­ко, как показала практика, часто пациенты с метастатическим поражением головного мозга оперируются по КТ с одиночными очагами, а при МРТ-контроле в раннем послеоперационном периоде имеет место мультифокальный характер метастазирования. Результаты ретроспективного ана­лиза данной группы больных оказались не столь плачевны, в связи с чем в последнее время нейрохирурги подходят к решению этого вопроса избирательно (Kamar F.G., 2010; Yaeger K.A., 2013). Основанием для этого служит рандомизированное исследование, проведенное группой под руко­водством Bindal в 1993 году (Bindal R.K. et al., 1993) в трех группах больных. Это исследование наглядно продемонстрировало, что хирургическое удаление всех метаста­тических узлов при мультифокальном поражении головного мозга так же эффективно, как и тотальная резекция одиночного вторичного очага головного мозга.

При сочетании хирургического лечения и общего облучения головы отмечается значительно большее повышение средней продолжительности жизни, чем при изолированном облучении, что подтверждают данные исследований (Hall W.A., 2000). При комбинированном лечении 48 больных, которым после хирургического удаления выполнено облучение всей голо­вы СОД 36 Гр, разовая доза 3 Гр, за 12 сеансов, средняя продолжитель­ность жизни составила 40 недель (Patchell R.A. et al., 1990).

Показатель выживаемости при метастазах в головной мозг, по данным ряда авторов, во многом зависит от факторов, определяющих общесоматические показатели больного. Несомненно, огромную роль для опре­деления прогноза заболевания играет состояние первичного очага. При то­тальном удалении первичного очага болезни и проведении адьювантных методов лечения в полном объеме, что позволяет стабилизировать основ­ное заболевание, средняя продолжительность жизни больных составляет 14 месяцев против 6,6 месяцев у больных с нестабильным первичным оча­гом. Также фактором, определяющим среднюю продолжительность жизни, является возраст пациента. В группе больных старше 65 лет она составля­ет 9 месяцев, в то время как в группе моложе 65 лет - 13 месяцев. (Leone J.P., 2015)

Прогноз за­болевания во многом определяется количеством метастазов в головной мозг. Множественный характер поражения является отягощающим факто­ром, существенно снижающим продолжительность жизни больных. Сред­ние показатели выживаемости варьируют от 5 до 14 месяцев и зависят от многих вышеперечисленных факторов (Wronski M., 1992; Leone J.P., 2015).

Состояние больного по общесома­тическому статусу на момент выявления очага поражения в головном моз­ге определяет тактику его лечения и устанавливает рамки дозволенности и объем использования в полной мере всех методов лечения. При состоянии больного по шкале Карновского выше 60 баллов средняя выживаемость составляет 10 месяцев, при оценке ниже 60 баллов соответственно 6 меся­цев (Patchell R.A. et al., 1990).

# Глава 2. Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы истории болезни 43 прооперированных пациентов с метастазами в головной мозг, которые получали оперативное лечение на нейрохирургическом отделении ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» за период с 1 января 2016 по 22 апреля 2017 года.

В выборке незначительно преобладали женщины (42% мужчин, 58% женщин, 18 и 25 в абсолютных величинах соответственно), средний возраст пациентов составил 57,9 лет (от 29 до 79 лет). Распределение больных по полу и возрасту на диаграмме 1, диаграмме 2.

Диаграмма 1. Распределение пациентов по полу

Диаграмма 2. Распределение пациентов по возрасту

По числу метастатических очагов поражения больные были распределены на две подгруппы – с одиночными и с множественными метастазами. Число пациентов в первой группе составило 24 человека (56%), во второй – 19 (44%). Наглядное распределение на диаграмме 3.

Диаграмма 3. Распределение пациентов по количеству очагов поражения.

По локализации первичного очага метастазирования в головной мозг исследование 43 больных распределилось следующим образом – наиболее часто встречались метастазы лёгкого – 12 (27,9%), затем метастазы молочных желёз – 9 (20,9%), метастазы опухолей ЖКТ – 8 (18,6%), метастазы меланомы – 7 (16,3%), метастазы рака почки – 3 (7%), метастазы онкологических заболеваний половых органов – 2 (4,7%), другие – 1 (2,3%). В 1 случае (2,3%) первичный очаг обнаружен не был. (Таблица 3)

Таблица 3. Локализация первичного очага в исследуемой группе

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локализация первичного очага метастазирования | Количество случаев | |
| Абсолютные величины | % |
| Лёгкие | 12 | 27,9 |
| Молочные железы | 9 | 20,9 |
| Опухоли ЖКТ | 8 | 18,6 |
| Меланома | 7 | 16,3 |
| Почки | 3 | 7,0 |
| Половые | 2 | 4,6 |
| Другие | 1 | 2,3 |
| Не установлен | 1 | 2,3 |
| Всего | 43 | 100 |

По половому признаку женщины составили всю группу пациентов с метастатическим поражением головного мозга с первичным очагом в молочной железе, почках и половых органах. Мужчины превалировали в группе пациентов с первичными очагами в лёгких и ЖКТ, а также незначительно превалировали в группе пациентов с метастазами меланомы. Результаты в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов с различными локализациями первичного очага по полу.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локализация первичного очага метастазирования | Количество случаев | |
| Мужчины | Женщины |
| Лёгкие | 8 | 4 |
| Молочные железы | 0 | 9 |
| Опухоли ЖКТ | 5 | 3 |
| Меланома | 4 | 3 |
| Почки | 0 | 3 |
| Половые | 0 | 2 |
| Другие | 0 | 1 |
| Не установлен | 1 | 0 |
| Всего | 18 | 25 |

По локализации очагов поражения у пациентов с метастазами в головной мозг, больше всего случаев супратенториальных опухолей пришлось на поражение теменных долей – 10 (23,2%), в подгруппе субтенториальных метастатических поражений чаще всего поражались гемисферы мозжечка – 12 (27,9%), у одного пациента метастаз находился в хиазмально-селлярной области (2,3%). Критерием в данном распределении являлось метастатическое поражение определенной области, которое обуславливало основную клиническую картину заболевания. Данные в таблице 5.

Таблица 5. Распределение пациентов по локализации очагов метастатического поражения головного мозга

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Область поражения | Количество случаев | |
| Абсолютные величины | % |
| Гемисферы мозжечка | 12 | 27,9 |
| Теменная доля | 10 | 23,2 |
| Височная доля | 8 | 18,6 |
| Затылочная доля | 6 | 14,0 |
| Лобная доля | 3 | 7,0 |
| Червь мозжечка | 3 | 7,0 |
| Хиазмально-селлярная область | 1 | 2,3 |
| Всего | 43 | 100 |

Оценка результативности хирургического лечения пациентов оценивалась по шкале Карновского (Таблица 2), в соответствии с которой пациенты были разделены на две группы – пациенты с индексом больше 80 (что соответствует умеренной выраженности заболевания) и от 60 до 70 (что соответствует высокой выраженности заболевания и необходимости в уходе различного объёма).

Для статистической обработки данных и построения графиков использовались программы Microsoft Excel 2016 и Statistica.

# Глава 3. Результаты исследования

Вся выборка пациентов по шкале Карновского была разделена на две группы (Таблица 6, Диаграмма 6) – пациенты с индексом от 60 до 70 (что соответствует яркой выраженности заболевания и необходимости в уходе различного объёма) и больше 80 (что соответствует умеренной выраженности заболевания). Средний возраст пациентов из первой группы – 59,6 лет, из второй – 56,8 лет.

Таким образом 44,2% пациентов имели умеренную выраженность заболевания и могли обслуживать себя в полном объёме, а 55,8% нуждались в уходе различного характера, хотя и были способны на самообслуживание. В первой группе, кроме общемозговой симптоматики, присутствовала выраженная очаговая в 5 случаях (11,6%), а также имелись мозжечковые симптомы в 8 случаях (18,6%). Во второй, кроме общемозговой симптоматики наблюдалась выраженная очаговая симптоматика в 6 случаях (14,0%), эпидсиндром в 2 случаях (4,6%), мозжечковые симптомы в 2 случаях (4,6%).

Диаграмма 6

Таблица 6.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Пол | Индекс Карновского | | | |
| 60-70 | | 80 и выше | |
| Абс. | Отн, % | Абс | Отн, % |
| Мужской | 9 | 20,9 | 9 | 20,9 |
| Женский | 15 | 34,9 | 10 | 23,3 |
| Всего | 24 | 55,8 | 19 | 44,2 |

При рассмотрении характера метастатического поражения головного мозга в обеих группах, выяснилось, что в первой группе у 16 (37,2%) пациентов имелись одиночные метастазы, тогда как у 8 (18,6%) наблюдался множественный процесс. Во второй группе распределение составило 7 (16,3%) пациентов с одиночными метастазами и 12 (27,9%) с множественными (Таблица 7).

Таблица 7

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Характер поражения | 1 группа (ИK 60-70) | | 2 группа (ИK 80+) | |
| Абс. | Отн, % | Абс. | Отн, % |
| Одиночный | 16 | 37,2 | 7 | 16,3 |
| Множественный | 8 | 18,6 | 12 | 27,9 |
| Всего | 24 | 55,8 | 19 | 44,2 |

Всем пациентам было проведено хирургическое лечение опухоли, заключающееся в удалении основного образования, обуславливающего клиническую картину заболевания. При множественном поражении, метастазы, не обуславливающие основную клиническую картину, требующие по возможности хирургического удаления, которых было возможно достичь в рамках одноэтапной операции, а также хирургической и функциональной дозволенности, так же были удалены. Множественные мелкие метастазы и метастазы, не обуславливающие клиническую картину, которые могли быть впоследствии подвергнуты лучевому и химиотерапевтическому лечению, хирургическому удалению не подвергались.

В первой группе пациентов (n=24) после проведения хирургического лечения, при выписке индекс Карновского зарегистрировано увеличивался как минимум на одну ступень в 45,8% (11 из 24) случаев. В 50% случаев (12 из 24) индекс Карновского не изменился, в единственном случае (4,2%) снизился на одну ступень (с 70 до 60), что, возможно, было обусловлено отсутствием верифицированного первичного очага опухоли и отсутствием лечения в данном направлении. По критерию Фишера эти данные не были статистически достоверны (p>0,05).

Во второй группе пациентов (n=19) после проведения хирургического лечения, при выписке индекс Карновского зарегистрировано был оценен как минимум на одну ступень выше в 21,1% (4 из 19) случаев. Следует отметить, что все пациенты, у которых произошло подобное улучшение, имели одиночный метастаз, который был удалён в полном объёме, что может объяснять подобное улучшение. В 78,9% (15 из 19) случаев ожидаемого улучшения не произошло и индекс Карновского держался на уровне 80 и выше, как и до операции. По критерию Фишера подобные данные не обладают статистической достоверностью (p>0,05).

Таким образом можно сказать, что в обеих группах, улучшение по индексу Карновского составило 34,9% (15 зарегистрированных случаев), отсутствие динамики и дооперационный уровень наблюдался в 62,8% (27 зарегистрированных случаев), а в 2,3% (единственный случай) наблюдалось снижение. Статистически значимых различий в группах не было (p>0,05).

Несмотря на статистическую недостоверность полученных данных, можно заметить общую тенденцию к улучшению у пациентов обеих групп после проведённого хирургического лечения, регресс неврологической симптоматики и исчезновение большей части общемозговых симптомов.

## 3.1. Клинические примеры

Клинический пример №1.

Больной Б, 68 лет. Поступил на нейрохирургическое отделение центра с жалобами на выраженные головные боли и общую слабость. Из анамнеза известно, что пациент страдает Ca прямой кишки T2N0M0, по поводу чего в сентябре 2015 года была выполнена внутрибрюшная её резекция с превентивной трансверзостомой. Так же у больного имеется Ca предстательной железы T3N1M0. Пациент прошёл курс дистантной лучевой терапии СОД 50 Гр. Состояние в послеоперационном периоде было удовлетворительным, без осложнений. С ноября 2016 года больной стал отмечать головные боли преходящего характера, со временем ставшими постоянными и интенсивными. Развилась слабость в правых конечностях. МРТ-исследование от марта 2017 года выявило объёмное образование левой затылочной доли, по поводу чего с конца марта 2017 года проводилась терапия декзаметазоном в дозе 12 мг, на фоне которой отмечалось уменьшение головных болей и нарастание силы в правых конечностях. Пациент был госпитализирован в центр для дальнейшего оперативного лечения. При поступлении общее состояние пациента было оценено как удовлетворительное, по шкале Карновского 80 баллов, в ясном сознании. Из неврологического статуса – сила мышц в правой ноге была снижена до 4 баллов, в остальных группах полная (5 баллов). Клиническая картина на фоне терапии декзаметазоном 12 мг в сутки при поступлении была представлена общемозговой симптоматикой и правосторонним нижним монопарезом. МРТ головного мозга с контрастированием выявила патологическое образование, которое характеризовалась неоднородным гиперинтенсивным МР-сигналом, интенсивным накоплением контрастного препарата, общими размерами 5,3 х 3,9 х 4,4см, с выраженной зоной перифокального отека, вероятно вторичного характера. Смещение срединных структур вправо на 11мм. На 3 день после госпитализации выполнена костно-пластическая трепанация черепа в левой теменно-затылочной области, микрохирургическое удаление опухоли левой затылочной доли с применением интраоперационной компьютерной навигации. Послеоперационный период протекал гладко, контрольное МРТ-исследование с контрастированием не обнаружило признаков кровоизлияний в зоне операции. Гистологическое исследование показало метастаз аденокарциномы колоректального рака. В отделении проводилась терапия: полиионные растворы, противоотечная, противосудорожная, антиагрегантная, антибактериальная терапия. В неврологическом статусе отмечается положительная динамика в виде регресса общемозговой симптоматики. При осмотре перед выпиской общее состояние удовлетворительное. По шкале Карновского 80 баллов, пациент в ясном сознании. Неврологический статус на дооперационном уровне. Гемодинамика стабильная. Не лихорадит. Парезов не отмечается.

Данный пример показывает ситуацию с наличием одиночного метастаза в затылочной доле головного мозга вне проекционных зон моторной коры, для удаления которого не потребовалось выполнение картирования моторных зон. Картина МРТ-исследования до выполнения операции в приложении 1, после выполнения операции в приложении 2.

Клинический пример №2

Больной Т., 56 лет. Поступил на нейрохирургическое отделении центра с жалобами на выраженные головные боли, сопровождающиеся головокружением, на шаткость в ходьбе, снижение внимания и концентрации, на снижение силы справа и генерализованные судорожные припадки. Из анамнеза известно, что в июне 2016 года пациенту была произведена гастроэктомия с резекцией нижней трети пищевода, ножек диафрагмы, лимфаденэктомия по поводу кардиоэзофагеальной опухоли T4N1M0. Гистологическое заключение от июня 2016 года указывает на умеренно дифференцированную муцинозную аденокарциному с переходом на нижнюю треть пищевода с прорастанием всех стенок пищевода, метастазы в 1 лимфоузел с малой кривизны. Течение послеоперационного периода гладкое, отмечалась стабилизация состояния больного. С конца марта 2017 года на фоне полного здоровья отмечено ухудшение состояния – появились головные боли, дезориентация в пространстве и шаткость в ходьбе. Был госпитализирован в областную клиническую больницу с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения (со слов супруги пациента). На МРТ головного мозга от 14.04.17г выявлено объемное образование левой теменной доли. 21.04.17 появилась слабость в правой руке, повторный генерализованный судорожный припадок с последующим появлением слабости в правых конечностях. Был проведён консилиум и пациент был госпитализирован в нейрохирургическое отделение центра для проведения хирургического лечения. При поступлении состояние было оценено как средней тяжести, по шкале Карновского 70 баллов, сознание ясное, пациент адекватен. Отмечалось снижение внимания и памяти, праксис по инструкции и конструктивный праксис были грубо нарушены, так же наблюдался грубый астереогноз справа. Навык чтения был сохранён, у пациента отмечалась апрактическая дизграфия и акалькулия. Сила мышц справа была снижена: в руке до 4 баллов, в ноге до 4 баллов, слева достаточная во всех исследуемых группах (5 баллов). Проприоцептивная чувствительность в правой ноге практически отсутствовала, в руке была резко снижена. Поверхностная и болевая чувствительность не была достоверно нарушена. Менингеальных знаков не наблюдалось. Клиническая картина была обусловлена общемозговыми симптомами (головная боль), симптомами выпадения функции левой теменной доли (нарушение проприоцептивной чувствительности справа, нарушение право-левой ориентации, идеомоторная и конструктивная апраксия, астереогноз справа, акалькулия, апрактическая дисграфия) и левой лобной доли (девиация языка вправо, правосторонний гемипарез). Имелись симптомы раздражения теменной доли без латерализационных признаков (генерализованные эпилептические приступы с аурой в виде чувства невесомости тела). На МРТ головного мозга с контрастом в конвекситальных субкортикальных отделах левой теменной доли определялось объемное образование неоднородной кистозно-солидной структуры, с неровными контурами, размерами 3,5\*2,9\*3,4см, с выраженным перифокальным отеком и с умеренной компрессией заднего рога левого бокового желудочка и прилежащих структур мозга, с незначительной латеральной дислокацией срединных структур до 0,2 см вправо. После внутривенного введения контрастного вещества определяется выраженное неоднородное усиление интенсивности МР-сигнала от выявленного образования. Больному произведено картирование моторной зоны коры, которое выявило, что корковые представительства мышц правых руки и ноги были расположены в проекции левой прецентральной извилины, при этом передний полюс опухоли был расположен на расстоянии 8 мм от моторной зоны коры, которая отвечает за движение правой руки. Корковое представительство мышц правой ноги определялось на значительном расстоянии от верхнего полюса опухолевого узла. На 2-ые сутки выполнено хирургическое лечение, заключающееся в костно-пластической трепанации черепа в левой теменной области, микрохирургическом удалении опухоли левой теменной доли с применением нейрофизиологического мониторинга функционально значимых зон головного мозга и интраоперационной нейронавигации. Гистологическое исследование выявило метастаз аденокарциномы железисто-папиллярного строения с участками муцинозного строения в левую теменную долю головного мозга. В послеоперационном периоде выполнено контрольное МРТ-исследование, на котором не было обнаружено признаков кровоизлияния. В отделении проводилась плановая терапия: противоотечная (дексаметазон), противосудорожная (бензонал) антибактериальная, полиионные растворы, перевязки. На фоне терапии неврологический статус без нарастания очаговой и общемозговой симптоматики. Перед выпиской пациент находился в ясном сознании, по школе Карновского оценен на 80 баллов, обслуживал себя в полном объёме, выписан на 15 сутки после операции.

Данный пример иллюстрирует ситуацию метастатического поражения головного мозга с развёрнутой неврологической симптоматикой одиночным метастазом, находящимся в проекции моторной зоны коры, в следствие чего необходимым этапом подготовки являлось картирование, позволившее более точно выбрать доступ и объём операции. Картина МРТ-исследования до выполнения операции в приложении 3, после выполнения операции в приложении 4.

# Заключение

На сегодняшний день проблема метастатического поражения головного мозга остаётся очень актуальной, несмотря на разработанные стандарты, по которым необходимо выполнять оперативное вмешательство, которые доказали свою эффективность в различных исследованиях, в реальной практике их применение ограничено.

Материалом исследования послужили истории болезни 43 прооперированных пациентов, которые имели метастатическое поражение головного мозга различной локализации с различными первичными очагами, госпитализированных и проходивших лечение на нейрохирургическом отделении ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» за период с 1 января 2016 по 22 апреля 2017 года.

По индексу Карновского вся выборка пациентов была разделена на две группы согласно выраженности проявлений заболевания. 44,2% пациентов при этом имело значение в 80 баллов и выше, а 55,8% – от 60 до 70 баллов. Данное распределение связано с характером метастатического поражения, его локализацией и наличием или отсутствием верифицированного первичного очага.

В обеих группах, улучшение по индексу Карновского составило 34,9% (15 зарегистрированных случаев), отсутствие динамики и дооперационный уровень наблюдался в 62,8% (27 зарегистрированных случаев), а в 2,3% (единственный случай) наблюдалось снижение.

Несмотря на отсутствие статистической достоверности полученных данных, можно заметить общую тенденцию к улучшению у пациентов обеих групп после проведённого хирургического лечения, регресс неврологической симптоматики, исчезновение большей части общемозговых симптомов и общее улучшение качества жизни данных пациентов.

Так же следует отметить, что подобные положительные результаты не всегда достижимы в нейрохирургических стационарах, в который отсутствует необходимая материально-техническая база и обеспечение достаточное для проведения оперативных вмешательств подобного уровня.

Стоит подчеркнуть, что отдалённые результаты хирургического лечения, онкологическая выживаемость и катамнестические данные после выписки пациентов в данной работе не рассматривались.

К сожалению, в настоящее время количество операций на головном мозге по поводу метастатического поражения держится на относительно низком уровне, что можно связать как с отсутствием необходимой материально-технической базы в большинстве нейрохирургических стационаров города, так и с недостаточным уровнем ознакомление нейрохирургов с подобной проблемой. Существуют попытки внедрения проектов и рекомендаций по лечению метастатического поражения головного мозга, однако, практика показывает, что данных мер не всегда бывает достаточно, чтобы внедрять подобные меры в клиническую норму.

# Выводы

1. Течение при поражении головного мозга метастатическим процессом чаще всего острое, с резким возникновением общемозговой симптоматики и, впоследствии, нарастания неврологической симптоматики в зависимости от поражённых структур.

2. Методом выбора при поражении головного мозга метастазами является МРТ-исследование с внутривенным контрастированием, которое позволяет адекватно оценить характер опухолевого образования, его локализацию, число очагов поражения как субтенториальных, так и супратенториальных.

3. Хирургия в вопросе метастатического процесса является адекватным этапом комплексного лечения пациентов, которое позволяет добиться регресса неврологических симптомов у пациентов различных групп даже при наличии нескольких очагов поражения, что в результате ведёт к выраженному улучшению состояния данных больных и увеличению их качества жизни.

4. Неблагоприятными факторами, которые могут влиять на состояние пациентов и продолжительность их жизни после проведённого хирургического лечения можно назвать неверифицированную первичную опухоль и множественное поражение головного мозга метастазами.

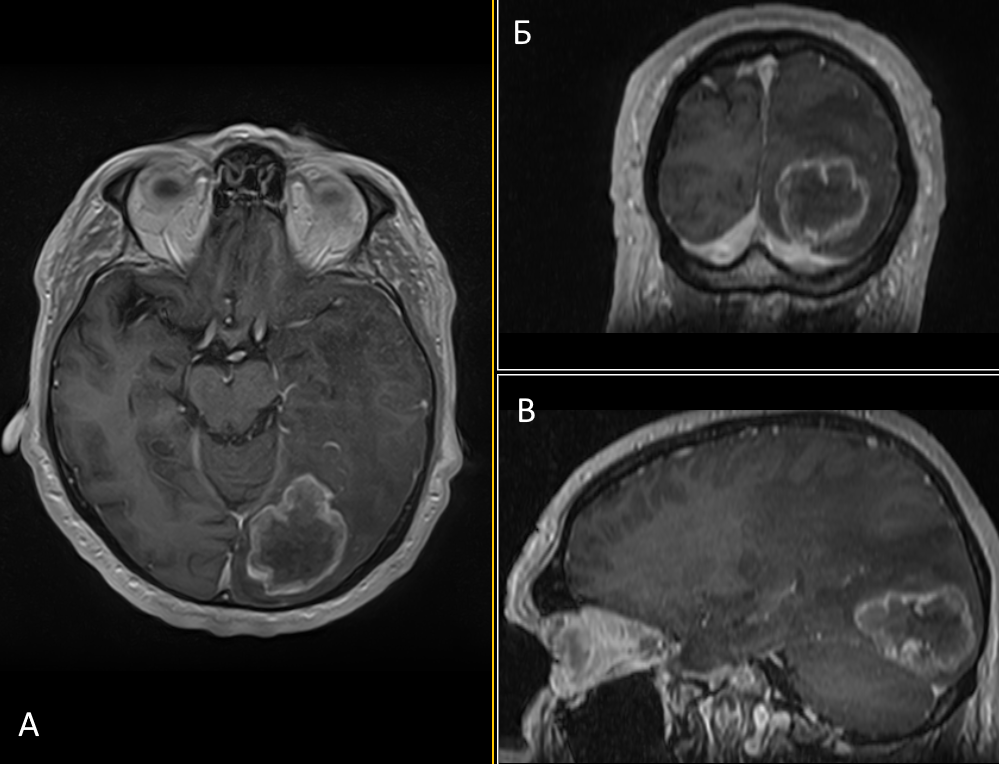
# Список литературы

1. Алешин В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных метастазов злокачественных опухолей / Алешин В.А., Бекяшев А.Х., Белов Д.М., Горбунова В.А., Карахан В.Б., Медведев С.В., Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р // Клинические рекомендации по диагностике и лечению опухолей ассоциации онкологов России, - 2014 - <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/>
2. Войнаревич А.О. Метастатическое поражение мозга при мелкоклеточном раке легкого / А.О. Войнаревич // Вопр. онкологии. - 1989. - Т. XXXV, № 2. - С. 199-203.
3. Гайдар Б.В. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Б.В. Гайдар. - СПб: Гиппократ, 2002. - 646 с.
4. Гайдар Б.В. Оперативные доступы в хирургии черепа и головного мозга / Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Гуляев Д.А., Кондаков Е.Н., Свистов Д.В., Черебило В.Ю., Гайворонский А.И. // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии – 2 (34) – 2011 – с 210-213.
5. Гайворонский А.И. Оперативные доступы в нейрохирургии. Руководство для врачей в 2-х томах. / Гайворонский А.И., Кондаков Е.Н., Свистов Д.В., Гуляев Д.А. под ред. Гайдара Б.В. // Оперативные доступы в нейрохирургии. Руководство для врачей в 2-х томах. Том 1. Голова – 2014. – 510 с.
6. Гусев Е. И. Неврология. Национальное руководство / Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., Гехт А. Б. – Неврология. Национальное руководство – 2009. - 1064 с.
7. Коновалов А.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. - М.: Видар, 1997. - 472 с.
8. Ahluwalia M.S., Vogelbaum M.V., Chao S.T., Mehta M.M. Brain metastasis and treatment. F1000 Prime Reports. 2014; 6:114.
9. Alexander E., Moriarty T.M., Davis R.B., et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastasis. J Natl Cancer Inst 87:34-40, 1995.
10. Al-Shamy G. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery / Al-Shamy, G. & Sawaya, R. J. // Neurooncol - 2009 - 92: p 275.
11. Andrade A.C., Ferruzzi D.S., Panis C. Brain-metastatic breast cancer: clinical considerations and pharmacological approaches. Anticancer Agents Med Chem. 2016 Apr 4. [[Medline]](http://reference.medscape.com/medline/abstract/27039922).
12. Arbit E. Clinical decision making in brain metastases / E. Arbit, M. Wronski // Neurosurg. Clin. North. Am. - 1996. - № 7. - P. 447-457 [[Pubmed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823774)]
13. Arbit E., Wronski M., Burt M., Galicich J.H.. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. Cancer. 1995; 76:765–73. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625178)]
14. Barajas R.F., Cha S. Imaging diagnosis of brain metastasis. Prog Neurol Surg. 2012; 25:55–73. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236668)]
15. Barnholtz-Sloan J.S., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. / Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vigneau F.D., Lai P., Sawaya R.E. // J Clin Oncol (2004) 22:2865–72.10.1200/JCO.2004.12.149
16. Batson O.V. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Annals of Surgery. 1940;112(1):138-149. [[PubMed]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1387927/)
17. Bindal A.K. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis / A.K. Bindal, R.K. Bindal, K.R. Hess et al. // J Neurosurg 84:748–754, 1996
18. [Bindal R.K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bindal%20RK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8331402). Surgical treatment of multiple brain metastases / [Bindal R.K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bindal%20RK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8331402)., [Sawaya R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sawaya%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8331402)., [Leavens M.E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leavens%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8331402)., [Lee J.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8331402). // [J Neurosurg.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331402) 1993 Aug;79(2):210-6
19. Boring C.C. Cancer statistics, 1994. CA / C.C. Boring, T.S. Squires, T.Tong // Cancer J. Clin. - 1994. - № 44. - P. 7-26.
20. Browman G.P., Levine M.N., Mohide E.A., et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol. 1995; 13:502**–**12. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844612" \t "pmc_ext)]
21. Cairncross J.G., Posner J.B. The management of brain metastases. In: Walker M.D., ed. Oncology of the nervous system. Vol. 12 of Cancer treatment and research. Boston: Martinus Nijhoff, 1983:341–77.
22. Catinella F.P. Surgical treatment of primary lung cancer and solid intracranial metastasis / F.P. Catinella, C.F. Kittle, L.P. Faber et al. // Chest. - 1989. - №95. - P. 972. [PubMed]
23. Damiens K., Ayoub J.P.M., Lemieux B., et al. Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. Current Oncology. 2012;19(5):254-258.
24. Fink K..R, Fink J.R. Imaging of brain metastases. Surgical Neurology International. 2013;4(Suppl 4): S209-S219. doi:10.4103/2152-7806.111298.
25. Fox B.D., Cheung V.J., Patel A.J., Suki D., Rao G., Epidemiology of metastatic brain tumors. Neurosurg Clin N Am. 2011 Jan;22(1):1-6 [[PubMed]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109143)
26. Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. Neurooncol. 2005 Oct; 75(1):5-14.
27. Grant F.C. Concerning intracranial malignant metastases. Their frequency and the value of surgery in their treatment / F.C. Grant // Ann Surg. - 1926- №84.-P. 635.
28. Gupta G., Robertson A.G., MacKie R.M. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. British Journal of Cancer. 1997;76(2):256-259.
29. [Hall W.A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hall%20WA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11114706). Long-term survival with metastatic cancer to the brain / [Hall W.A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hall%20WA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11114706)., [Djalilian H.R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Djalilian%20HR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11114706)., [Nussbaum E.S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nussbaum%20ES%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11114706)., [Cho K.H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cho%20KH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11114706). // [Med Oncol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114706) 2000 Nov;17(4) - p 279-286
30. Hardesty D.A. and Nakaji P. (2016) The Current and Future Treatment of Brain Metastases. Front. Surg. 3:30. doi:10.3389/fsurg.2016.00030
31. Hassin G.B., Singer H.D. Histopathology of Cerebral Carcinoma, 1922 / Arch NeurPsych. 1922;8(2):155-171.
32. Healy M.E. Increased detection of intracranial metastases with intravenous Gd-DTPA-enhanced MR imaging / M.E. Healy, J.R. Hesselink, G.A. Press et al. // Radiology. - 1987. -Vol. 165. – p. 691-624.
33. [Kamar F.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kamar%20FG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20577929). Brain metastases / [Kamar F.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kamar%20FG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20577929)., [Posner J.B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Posner%20JB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20577929). // [Semin Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577929) 2010 Jul;30(3): p 217-235 [[PubMed]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577929)
34. Leone J.P., Lee A.V., Brufsky A.M. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. Cancer Medicine. 2015;4(7):989-994 [[PMC Free Article]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529337/)
35. McTyre E., Scott J., Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. Surgical Neurology International. 2013;4(Suppl 4): p236-244.
36. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. Nat Rev Cancer 2009; 9(4): p 274-284
37. Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H. et al: Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival Cancer 78: 1781– 1788,1996 [[Medline](http://ascopubs.org/servlet/linkout?suffix=B4&dbid=8&doi=10.1200%2FJCO.2015.60.9503&key=8859192)]
38. Orringer D.A., Golby A., Jolesz F. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. Expert review of medical devices. 2012;9(5):491-500.
39. 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; 322:494–500. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271)]
40. Posner J.B. Clinical manifestations of brain metastasis / J.B. Posner // Brain Metastasis / Eds.: L. Weiss, H.A. Gilbert, J.B. Posner. - Boston: G. K. Hall, 1980. -P. 189-207.
41. Pieper D. The role of surgery in the treatment of brain metastases in breast cancer patients [abstract] / D. Pieper, K.R. Hess, R.A. Sawaya // Society of Surgical Oncology Fourth Annual Cancer Symposium. - 1996. – p 31. [PubMed]
42. Ransohoff J. Surgical management of metastatic tumors. Seminars in Oncology. 2: 21-7, 1975 [[PubMed]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1234791)
43. Rusciano D., Burger M.M. Mechanisms of Metastases. / Levine A.J., Schmidek H.H. (eds). In Molecular Genetics of Nervous System Tumors. New York: John Wiley & Son; 1993.

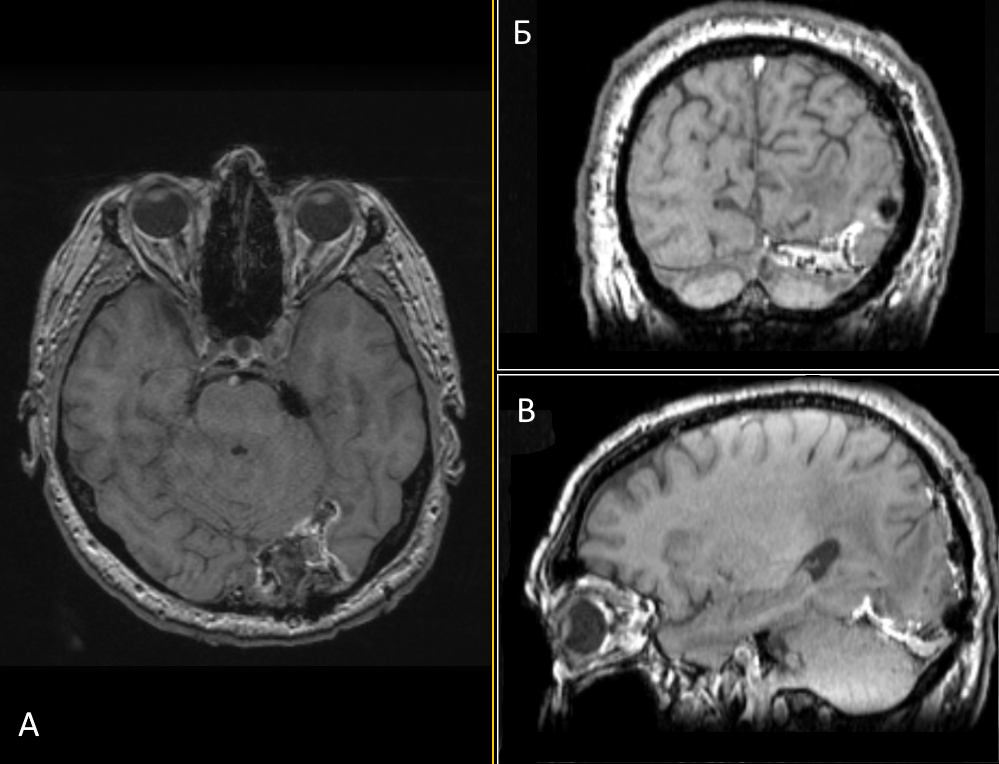
1. [Ryken T.C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryken%20TC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014).. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. / [Ryken T.C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryken%20TC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [McDermott M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McDermott%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Robinson P.D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Robinson%20PD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Ammirati M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ammirati%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Andrews D.W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andrews%20DW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Asher A.L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Asher%20AL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Burri S.H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Burri%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Cobbs C.S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cobbs%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Gaspar L.E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gaspar%20LE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Kondziolka D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kondziolka%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Linskey M.E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Linskey%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Loeffler J.S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loeffler%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Mehta M.P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mehta%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Mikkelsen T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mikkelsen%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Olson J.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olson%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Paleologos N.A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Paleologos%20NA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Patchell R.A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patchell%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014)., [Kalkanis S.N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kalkanis%20SN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19957014). // [J Neurooncol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957014) 2010 Jan;96(1):103-14 [[Free PMC Article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808527/)]
2. Selker R.G. Corticosteroids: Their effects on primary and metastatic brain tumors / R.G. Selker // Oncologv of the Nervous System / Ed. M.D. Walker. - Boston, Nijhoff, 1983. – p 167-191.
3. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. On the Origin of Cancer Metastasis. Critical reviews in oncogenesis. 2013;18(1-2):43-73.

1. [Soffietti R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soffietti%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12382150). Management of brain metastases / [Soffietti R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soffietti%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12382150)1, [Rudā R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rud%C4%81%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12382150), [Mutani R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutani%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12382150). // [J Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12382150) 2002 Oct;249(10):1357-69.
2. Stewart B.W., Wild C.: World Cancer Report 2014 International Agency for Research on Cancer, et al Lyon, France International Agency for Research on Cancer
3. Stortebecker T.P. Metastatic tumors of the brain from a neurosurgical point of view. A follow-up study of 158 cases / T.P. Stortebecker // J. Neurosurg.- 1954.- №11.- p. 84. [[CrossRef]](http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1954.11.1.0084?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
4. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell 2011; 147(2): 275-292.
5. William T. C. The Effect of Contrast Dose, Imaging Time, and Lesion Size in the MR Detection of Intracerebral Metastasis / William T. C. Yuh, E. Turgut Tali, Hoang D. Nguyen, Tereasa M. Simonson, Nina A. Mayr, and David J. Fisher // AJNR Am J Neuroradiol 1995, 16:373–380
6. Wronski M. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: A follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991 / M. Wronski, E. Arbit, M. Burt et al. // J. Neurosurg. - 1995. - № 83. - P. 605. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674008)]
7. Wronski M*.,*Arbit E*.,*Russo P*.*еt al.Surgical resection*of*brain metastasesfromrenal cell carcinoma*in*50 patients*//* Urology. 1996. Vol.47. N.2.P. 187-193.
8. Wronski M., Arbit E., McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma [published erratum appears in Cancer 1998 Feb 15;82(4): following 800] Cancer. 1997; 80:1746–54. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351543)]
9. Yaeger K.A., Nair M.N. Surgery for brain metastases. Surgical Neurology International. 2013;4(Suppl 4): p 203-208.
10. Zhang C., Yu D. Microenvironment determinants of brain metastasis. Cell Biosci 2011; 1(1):8.

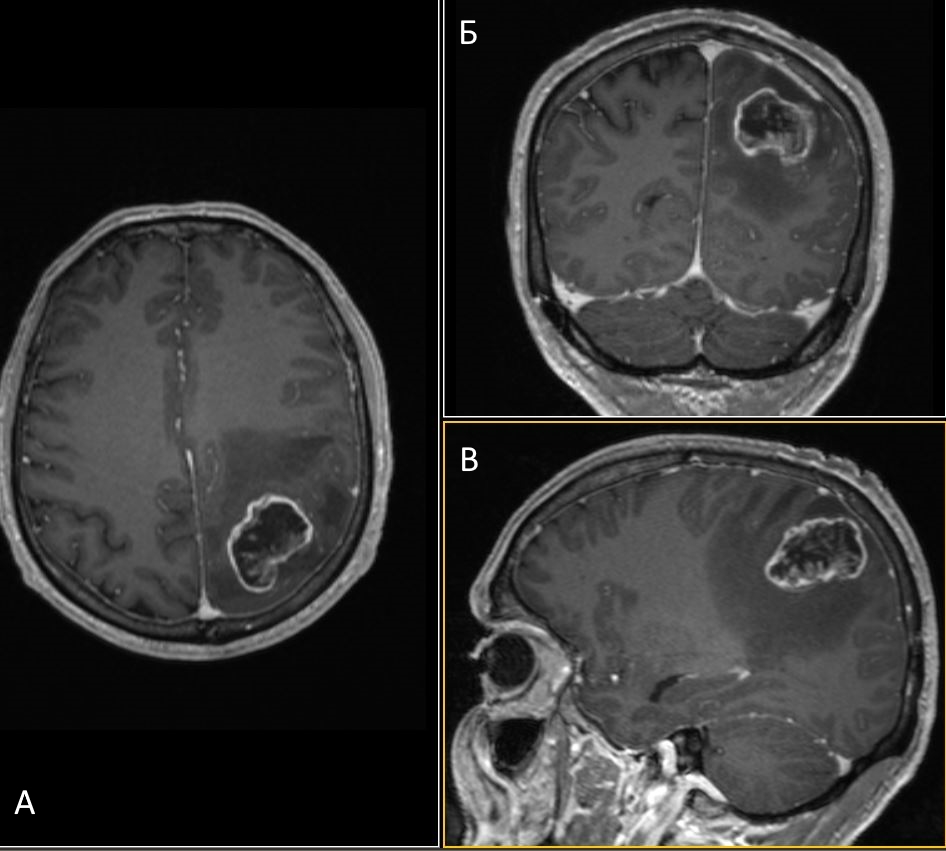
ПРИЛОЖЕНИЯ  
МРТ-исследование пациента Б. до операции Приложение 1



МРТ-исследование пациента Б после операции Приложение 2



МРТ-исследование пациента Т. до операции Приложение 3



МРТ-исследование пациента Т. после операции Приложение 4

