

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.831-006.04-031.14-033.2-089.87

Курилина Л.Р.^{1, 2}, Рехалов А.Ф.¹, Павлов С.С.¹, Колесников В.А.¹, Смирнов П.В.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, 603001, г. Нижний Новгород, Россия; ²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, Россия

Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения пациентов с множественными церебральными метастазами, выявить факторы, влияющие на продолжительность жизни после операции.

Материал и методы. Прооперировано 57 пациентов с множественными церебральными метастазами, удалено 146 метастатических очагов. У 42 человек удалены все видимые метастазы, у 15 – только крупные клинически значимые очаги. 37 пациентам после операции проводилась лучевая терапия, изолированно или в сочетании с химиотерапией, 20 пациентам после операции проводилась только противоопухолевая и симптоматическая терапия.

Результаты. Медиана выживаемости в наблюдаемой группе составила 7,3 мес, для получавших после операции лучевую терапию – 11,6 мес. Двухлетняя выживаемость оказалась 8,8%. Количество пациентов с оценкой по шкале Карновского $\geq 70\%$ увеличилось с 12 (21,1%) человек при поступлении в стационар до 38 (66,7%) человек на 9–11-е сутки после операции. Медиана выживаемости при удалении всех церебральных очагов составила 9,2 мес, при удалении только крупных очагов – 3,7 мес. Прогностически значимыми оказались статус Карновского и класс RPA (recursive partitioning analysis), оцененные до операции, но после проведения противоопухолевой терапии медиана выживаемости у пациентов I RPA-класса оказалась 19,5 мес, в то время как у пациентов II и III RPA-классов – 5,6 мес.

Заключение. Оперативное лечение быстро улучшает состояние пациентов с множественными церебральными метастазами, позволяя провести лучевую и химиотерапию, при этом медиана выживаемости у получавших лучевую терапию пациентов достигает 11,6 мес. Благоприятными прогностическими факторами для продолжительности жизни являются тотальное удаление церебральных очагов, RPA-класс I, лучевая терапия после операции.

Ключевые слова: множественные церебральные метастазы; хирургическое лечение; прогностические факторы.

Для цитирования: Курилина Л.Р., Рехалов А.Ф., Павлов С.С., Колесников В.А., Смирнов П.В. Результаты хирургического лечения множественных церебральных метастазов. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (3): 116–121. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-3-116-121

Для корреспонденции: Курилина Людмила Рудольфовна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, E-mail: lkurilina@yandex.ru.

Kurilina L.R.^{1, 2}, Rehalov A.F.¹, Pavlov S.S.¹, Kolesnikov V.A.¹, Smirnov P.V.¹

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE BRAIN METASTASES

¹Volga District Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603001; ²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Objective: to evaluate the results of surgical treatment of patients with multiple brain metastases and to determine prognostic factors.

Material and methods. 57 patients with multiple brain metastases were operated, 146 metastatic foci were removed. All metastases were removed in 42 persons; only large clinically significant metastases were removed in 15 patients. Whole brain radiation therapy was applied in 37 patients, alone or in combination with chemotherapy, 20 patients after surgery received only corticosteroid and symptomatic therapy.

Results. Median survival time of the whole group was 7.3 months; for patients, who received adjuvant whole brain radiation therapy – 11.6 months. Two-year survival was 8.8%. The number of patients with Karnofsky performance score ≥ 70 increased from 12 persons (21,1%) at admission to the hospital to 38 (66.7%) at 9-11th day after surgery. Median survival time for patients with complete resection was 9.2 months, with partial resection – 3.7 months. Prognostic factors were Karnofsky performance score and RPA class, estimated before operation, but after the corticosteroid therapy: median survival time for patients with RPA-class I was 19.5 months versus 5.6 months for patients with RPA-class II and III.

Conclusions. Surgery rapidly improves the condition of patients with multiple brain metastases and saves the time for postoperative adjuvant treatment. Median survival time for patients who received adjuvant whole brain radiation therapy reaches 11.6 months. Favorable prognostic factors for prolonged survival are total resection of all lesions, RPA-class I and adjuvant whole brain radiation therapy.

Key words: Multiple brain metastases; Surgery; Prognostic factors.

For citation: Kurilina L., Rekhlov A., Pavlov S., Kolesnikov V., Smirnov P. Results of surgical treatment of patients with multiple brain metastases. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (3): 116–121. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-116-121

For correspondence: *Liudmila R. Kurilina*, MD, PhD, assistant professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation, E-mail: lkurilina@yandex.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 05 October 2015

Accepted 15 October 2015

Метастатическое поражение, по разным данным, составляет от 30 до 90% всех новообразований головного мозга, при этом церебральные метастазы, развиваясь в ограниченном объеме полости черепа, быстро приводят к инвалидизации и смерти пациентов [1–3]. До недавнего времени при наличии множественного метастатического поражения головного мозга стандартом лечения была лучевая терапия [4, 5]. В последние годы в связи с развитием радиохирургии и радиотерапии, появлением новых химиопрепаратов, прогрессом микрохирургической техники показания к хирургическому лечению метастатического поражения головного мозга расширились, что позволило увеличить продолжительность и улучшить качество жизни этой категории пациентов [2, 3, 6, 7]. Тем не менее вопрос о тактике ведения пациентов с множественными церебральными метастазами остается открытым: не определены показания и противопоказания к оперативному и радиохирургическому лечению, не выявлены прогностические факторы, не определена тактика дальнейшего лечения.

Целью нашего исследования явилась оценка ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения множественных церебральных метастазов, выявление прогностических факторов.

Материал и методы

Прооперировано 57 пациентов от 36 до 78 лет с множественными церебральными метастазами: 37 мужчин и 20 женщин, средний возраст 58,6 года.

Показаниями к операции являлись наличие множественных церебральных метастазов при не выявленном первичном очаге; наличие 2–4 церебральных метастазов, подлежащих тотальному удалению; локализация новообразования в задней черепной ямке; наличие одного или двух крупных хирургически доступных очагов, даже если кроме этого имелись мелкие (диаметр < 1,5 см) очаги поражения.

Противопоказаниями для операции были декомпенсация сопутствующей соматической патологии, наличие множественных (> 5) топически разобщенных церебральных метастазов небольшого размера при известном первичном очаге, стволовая или парастволовая локализация одного из очагов, метастазирование по брюшине или плевре, метастазы в печень с нарушением ее функций, метастазы в легкие при снижении жизненной емкости легких < 50%.

В качестве прогностических факторов оценивались локализация первичного очага, количество церебральных метастазов, тотальность оперативного лечения, наличие экстракраниальных метастазов, статус Карновского, принадлежность к прогностическому классу RPA (recursive partitioning analysis) [8] перед операцией (после проведения терапии отека мозга) и при выписке из отделения через 9–11 дней после операции, лечение после операции.

Комбинированное лечение 34 пациента проводили по поводу первичного злокачественного новообразования в сроки от 1 до 8 лет до выявления церебральных метастазов, у 10 человек первичный очаг не выявлен до операции на головном мозге, у 11 пациентов первичный очаг выявлен синхронно с церебральными очагами, при этом в первую очередь проводилась нейрохирургическая операция.

Немелкоклеточный рак легкого был у 28 человек, у 6 пациенток – аденокарцинома молочной железы, у 6 – светлоклеточный рак почки, у 6 – аденокарциномы желудочно-кишечного тракта (желудка, поджелудочной железы, кишечника), у 5 – метастазы меланомы и у 1 пациентки имелась умеренно дифференцированная аденокарцинома тела матки. У 5 человек первичный очаг не обнаружен, по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования выявлена недифференцированная карцинома.

У 22 пациентов было по 2 метастатических очага, у 16 – по 3, у 12 – по 4, у 5 – по 5 и по одному человеку имели 6 и 7 очагов. У 40 пациентов имелись только супратенториальные новообразования, у 17 супра- и субтенториальные. У 21 человека перед нейрохирургической операцией были выявлены экстракраниальные метастазы.

При поступлении в нейрохирургическое отделение угнетение сознания до уровня комы было у 2 пациентов, до уровня сопора – у 6; статус Карновского составил от 10 до 90%, в среднем – 44%; только 12 (21,1%) человек имели оценку по шкале Карновского $\geq 70\%$. При наличии выраженного клинически и по данным нейровизуализации отека головного мозга перед операцией в течение 2–3 дней проводилась противоотечная терапия кортикостероидами (дексаметазон 12–24 мг в сутки внутривенно) и осмодиуретиками (15% маннитол 1–1,5 г на 1 кг сухого вещества в сутки), коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, по показаниям антиконвульсанты, нутритивная поддержка. В результате предоперационной подготовки, как правило, удавалось достичь улучшения состояния: статус Карновского непосредственно перед операцией оказался от 20 до 90%, в среднем 57%, оценка по шкале Карновского $\geq 70\%$ была у 21 (36,8%) пациента. 36 (63,2%) человек перед операцией имели оценку < 70%, что соответствует III прогностическому классу RPA, II классу RPA соответствовало 9 (15,8%) пациентов и I классу RPA – 12 (21,1%).

Всем больным выполнено оперативное лечение – одномоментное удаление от 2 до 4 метастатических очагов из 1–4 трепанаций. В основном оперировали пациентов с топически разобщенными очагами через полипортальные доступы. Размеры удаляемых метастазов колебались от 2 до 5,5 см. Последовательность удаления опухолей, ключевые технологические приемы выполнялись в соответствии с реко-

мендациями проф. В.Б. Карахана [9]. Все операции выполнялись под наркозом с использованием нейронавигации, интраоперационной флюороскопии и УЗ-сканирования.

У 24 человек удалялись метастазы из одного полушария большого мозга, у 16 – из обоих полушарий, у 13 – из одного полушария большого мозга и мозжечка, у 4 пациентов – из обоих полушарий большого мозга и мозжечка.

У 57 пациентов удалены 146 метастатических очагов: у 30 человек по 2 метастаза, у 22 по 3, у 5 по 4 новообразования. У 42 пациентов были удалены все выявленные метастазы; у 15 человек удалялись только крупные хирургически доступные и клинически значимые очаги.

После нейрохирургической операции 37 пациентам проводилось тотальное облучение головного мозга, изолированно или в сочетании с химиотерапией. Для лучевой терапии использовались линейные ускорители Varian Clinac 600 С и Novalis TX по схеме РОД 3 Гр до СОД 33 Гр за 11 фракций. Химиотерапия проводилась по стандартным методикам с учетом локализации первичного очага, морфологических характеристик опухоли и предшествующей терапии. 2 пациентам также проводилось стереотаксическое радиохирургическое лечение оставшихся очагов; 5 человек были оперированы по поводу первичного очага. 20 пациентам после операции проводилась только симптоматическая и противоотечная терапия.

Для статистической обработки результатов применялась программа Statistica 10 Enterprise. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]). Для оценки общей и безрецидивной выживаемости использовался метод Каплана–Мейера, сравнение выживаемости в группах проводилось с помощью лонг-ранк-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде у 6 пациентов сохранялось угнетение сознания, обусловленное сохраняющимся отеком головного мозга и потребовавшее продолжения лечения в отделении реанимации в течение нескольких суток. В нейрохирургическом стационаре через 5 нед после операции умерла 1 (1,8%) пациентка с 5 церебральными метастазами рака поджелудочной железы (удалены 4 крупных очага) и сахарным диабетом; причиной смерти была полиорганная недостаточность на фоне дли-

тельной комы, требующей искусственной вентиляции легких.

При выписке из стационара на 9–11-е сутки после операции статус Карновского был от 30 до 100%, в среднем 69%; при этом оценка $\geq 70\%$ была у 38 (66,7%) человек, что оказалось значительно больше, чем перед операцией – 21 (36,8%) человек ($p = 0,0015$).

В общей группе пациентов медиана выживаемости (Me [25%; 75%]) составила 7,3 [4,4; 14,2] мес (95% доверительный интервал (CI) 5,2–9,4), медиана безрецидивного периода – 5,2 [2,7; 10,3] мес (95% CI 3,0–7,4), в том числе 5 (8,8%) пациентов прожили больше 24 мес (рис. 1, а). Значимой зависимости продолжительности жизни от пола и возраста пациентов не выявлено.

Различия продолжительности жизни в зависимости от локализации первичного очага не достигали степени значимости, однако наибольшая медиана выживаемости оказалась у пациентов со светлоклеточным раком почки (9,6 мес), наименьшая — у больных раком легкого (5,1 мес).

Медиана выживаемости в группе пациентов с наличием экстракраниальных метастазов составила 6,4 мес, что оказалось меньше, чем у пациентов с изолированным метастатическим поражением головного мозга (9,6 мес), но различия не достигали степени значимости.

Достоверно различались результаты лечения в группах тотально (удалены все видимые метастазы) и не тотально (удалены только крупные хирургически доступные очаги) прооперированных больных. Медиана выживаемости составила соответственно 9,2 [5,6; 15,0] и 3,7 [2,5; 5,0] мес; $p = 0,00030$ (см. рис. 1, б).

В группе больных с 2–3 церебральными метастазами медиана выживаемости оказалась больше, чем в группе пациентов с 4–7 очагами (10,7 и 4,9 мес соответственно; $p = 0,036$). Необходимо отметить, что в группе пациентов с количеством метастазов ≥ 4 все выявленные очаги удалены только у 6 (31,6%) из 19 человек, в то время как 36 (94,7%) из 38 пациентов с 2–3 очагами прооперированы тотально.

Медианы выживаемости в зависимости от оценки по шкале Карновского при поступлении в отделение, после проведения противоотечной терапии и после операции приведены в таблице. Как видно из таблицы, благоприятным прогностическим фактором оказалась оценка $\geq 70\%$ после проведения противоотечной терапии (см. рис. 1, в), в то время как первичная и послеоперационная оценки не оказывали значимого влияния на продолжительность жизни.

Медиана продолжительности жизни, значения 25% и 75% перцентилей у пациентов с множественными церебральными метастазами в зависимости от оценки по шкале Карновского при поступлении в стационар, перед операцией после проведения противоотечной терапии (дексаметазон, маннитол) в течение 2–3 дней и при выписке из нейрохирургического отделения через 9–11 дней после операции

Время определения статуса Карновского	Статус Карновского		
	< 70% Me [25%; 75%]	$\geq 70\%$ Me [25%; 75%],	<i>p</i>
При поступлении в нейрохирургическое отделение	6,4 [3,2; 11,9] <i>n</i> = 45 (78,9%)	7,9 [6,2; 13,3] <i>n</i> = 12 (21,1%)	0,28347
Перед операцией после проведения противоотечной терапии	5,6 [3,3; 8,9] <i>n</i> = 36 (63,2%)	12,0 [5,6; 18,0] <i>n</i> = 21 (36,8%)	0,00090
При выписке из нейрохирургического отделения	5,8 [3,2; 12,8] <i>n</i> = 19 (33,3%)	8,6 [5,9; 14,4] <i>n</i> = 38 (66,7%)	0,36356

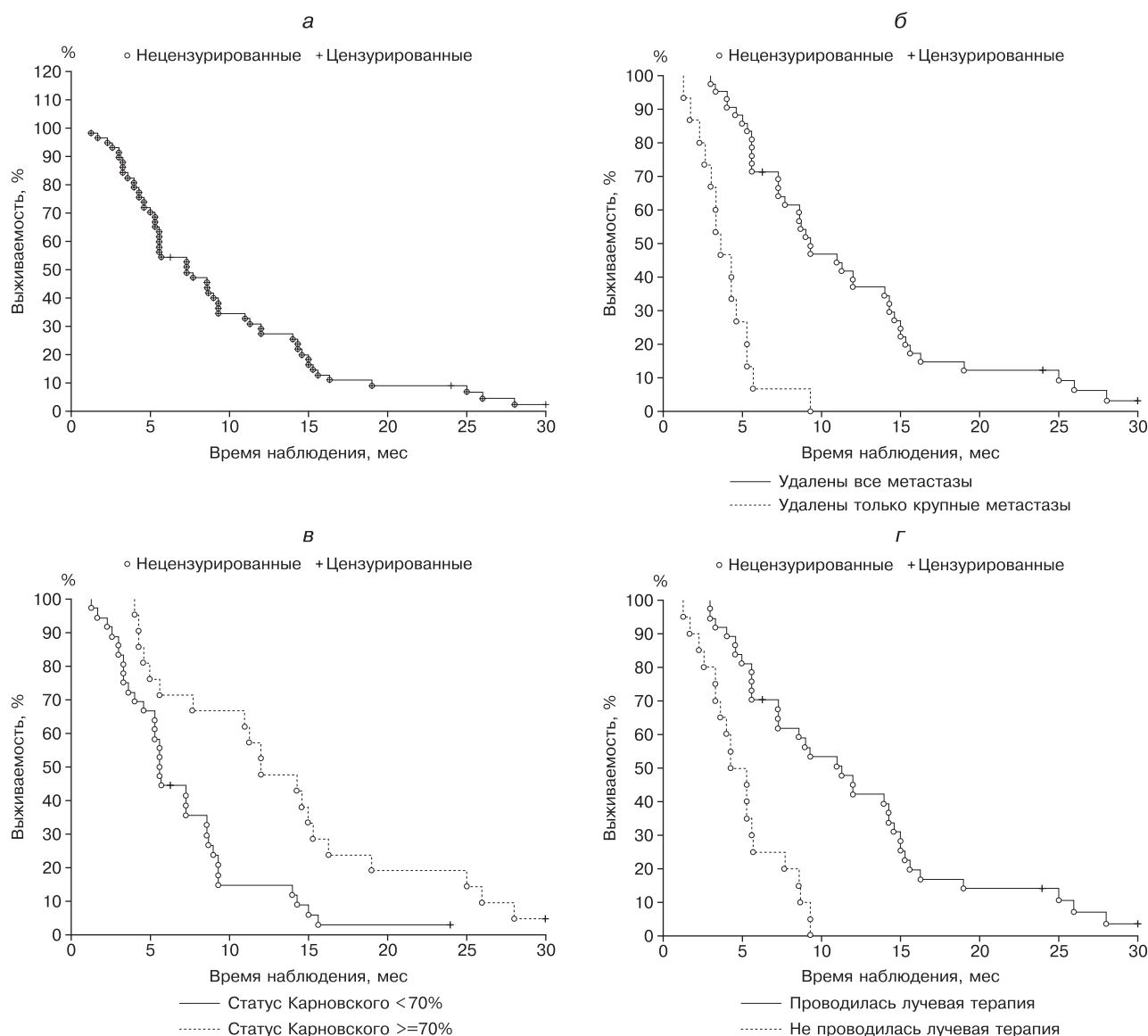


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Мейера.

a – все наблюдаемые пациенты; *б* – пациенты, прооперированные totally, и пациенты, у которых удалены только крупные клинически значимые очаги; *в* – пациенты с дооперационным статусом Карновского $\geq 70\%$ и $< 70\%$; *г* – пациенты, которым после операции проводилась лучевая терапия, и пациенты, получавшие только симптоматическую и противоотечную терапию.

Принадлежность к I RPA-классу как до, так и после операции оказалась благоприятным прогностическим фактором: медиана выживаемости для 12 (21,1%) пациентов дооперационного I RPA-класса составила 19,5 [15,5; 24,7] мес, в то время как для пациентов II и III RPA-классов – 5,6 [4,0; 9,0] мес; $p < 0,0001$. При выписке к I RPA-классу относились 23 (40,4%) пациента, медиана выживаемости среди них оказалась 14,5 [10,6; 20,5] мес, в то время как среди пациентов II и III RPA-классов – 5,3 [3,4; 7,1] мес; $p < 0,0001$.

Проводилось тотальное облучение головного мозга 37 пациентам (РОД 3 Гр до СОД 33 Гр за 11 фракций) в сроки 3–5 нед после нейрохирургической операции, изолированно или в сочетании с химиотерапией. 20 пациентов получали только симптоматическое лечение и кортикостероиды, что в 16 случаях было связано с тяжелым общим состо-

янием пациентов (оценка по шкале Карновского $< 50\%$). Выявлено, что тотальное облучение головного мозга после нейрохирургической операции значительно увеличивает продолжительность жизни. Медианы общей и безрецидивной выживаемости составили соответственно 11,6 [5,6; 15,4] и 8,5 [4,3; 12,1] мес в группе получавших лучевую терапию, в то время как в группе больных, которым проводилась только противоотечная и симптоматическая терапия, эти показатели были значительно ниже: 4,3 [3,3; 5,7] и 2,8 [1,7; 4,1] мес; $p = 0,00087$ и $p = 0,000032$ соответственно (см. рис. 1, г).

Повторная операция в связи с рецидивом метастазирования была выполнена 13 пациентам, стереотаксическая радиохирургия – 2 пациентам.

Причинами смерти в отдаленном периоде были: прогрессия первичного очага или экстрацеребральные метастазы у 19 пациентов; отек мозга, обуслов-

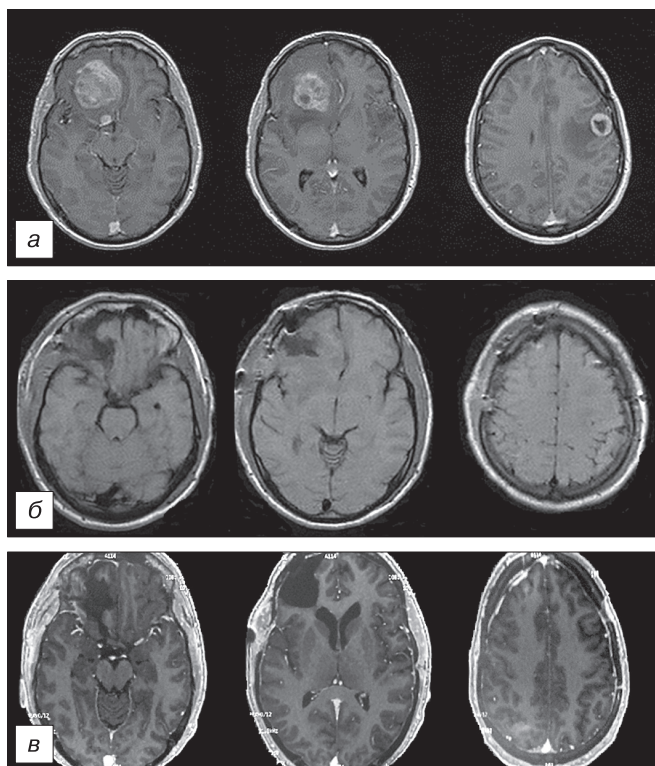


Рис. 2. Томограммы пациента Р., 47 лет, с тремя метастазами меланомы.

а – при поступлении в нейрохирургическое отделение: эпилепсия; кома I; *б* – 1-е сутки после операции: умеренное оглушение; *в* – через 3 мес после операции: ясное сознание; статус Карновского 90%.

ленный продолженным ростом оставшихся или появлением новых церебральных очагов, у 10 пациентов, сердечно-сосудистые заболевания у 2 больных. У 24 пациентов причина смерти осталась неизвестной, 2 человека живы на момент окончания исследования.

На рис. 2 приведены томограммы (перед операцией, через 24 ч после операции, через 3 мес после операции) пациента Р., 47 лет, с тремя метастазами меланомы.

Обсуждение

Лечение больных с метастазами в головной мозг является актуальной проблемой на стыке современной нейрохирургии, онкологии, радиологии и химиотерапии. В нашей клинике мы предлагали оперативное лечение в следующих случаях: пациентам с церебральными метастазами при невыявленном первичном очаге, при этом гистологическое и иммуногистохимическое исследования позволяли определить морфологию опухоли и назначить дальнейшее лечение; при наличии 2–4 церебральных метастазов, локализация которых позволяла предполагать тотальное удаление всех очагов; при локализации одного из метастазов в задней черепной ямке, когда оперативное лечение позволяло избежать развития окклюзионной гидроцефалии; при наличии одного или двух крупных очагов, вызывающих отек головного мозга и масс-эффект, даже если кроме этого имелись мелкие очаги поражения. Медиана выживаемости в общей группе оказалась 7,3 мес, в группах тотально и нетотально проопериро-

ванных пациентов – 9,2 и 3,7 мес соответственно, что сравнимо с данными других исследователей [3, 6, 7, 10, 11].

С нашей точки зрения, существенным результатом оперативного лечения было значительное улучшение состояния пациентов после операции. При поступлении в отделение только 12 (21,1%) человек имели оценку по шкале Карновского $\geq 70\%$, после проведения противоопухолевой терапии этот показатель увеличился до 21 (36,8%), при выписке из стационара 38 (66,7%) человек имели статус Карновского $\geq 70\%$. Таким образом, даже при удалении не всех выявленных метастатических очагов оперативное лечение приводило к устранению масс-эффекта, снижению внутричерепного давления и уменьшению неврологического дефицита, что, несомненно, улучшало качество жизни пациентов и давало время для проведения лучевой и химиотерапии.

В исследованиях других авторов [3, 7] была выявлена связь медианы выживаемости и пред- и послеоперационной оценки по шкале Карновского. Большая часть наших пациентов поступали в клинику с декомпенсированным отеком мозга, при этом статус Карновского при поступлении не являлся предиктором продолжительности жизни. В то же время оценка состояния, проведенная после лечения отека мозга (кортикостероиды, осмодиуретики, коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса), имела прогностическое значение. Отсутствие прогностической значимости послеоперационной оценки можно объяснить тем, что часть пациентов, у которых удалялись только крупные клинически значимые очаги и/или имелись экстрацеребральные метастазы, имели оценку по шкале Карновского после операции $\geq 70\%$.

При сравнении пациентов разных RPA-классов благоприятными прогностическими факторами оказались как дооперационная, так и послеоперационная принадлежность к I RPA-классу.

При оценке отдаленных результатов в зависимости от количества церебральных очагов выявлено, что пациенты с 2–3 метастазами имеют большую продолжительность жизни (10,7 и 4,9 мес соответственно). Однако необходимо учитывать, что в группе пациентов с количеством метастазов ≥ 4 все церебральные очаги удалены только у 6 (31,6%) из 19 человек, в то время как 36 (94,7%) из 38 пациентов с 2–3 очагами прооперированы тотально. Кроме того, именно для пациентов из группы с большим количеством метастазов характерно длительное угнетение сознания после операции, выраженные неврологические нарушения и низкий статус Карновского до и после операции. В результате этого в последующем этим пациентам реже проводилась лучевая терапия. Таким образом, можно предположить, что для пациентов с количеством метастазов ≥ 4 и невозможностью тотального удаления всех очагов оперативное лечение не показано при ожидаемой послеоперационной оценке по шкале Карновского $< 70\%$.

Послеоперационная лучевая терапия изолированно или в сочетании с химиотерапией существенно увеличивала продолжительность жизни пациентов. Эти результаты совпадают с результатами других исследователей [3, 7, 10] и легко объясняются тем, что даже при тотальной резекции всех церебральных очагов нельзя исключить наличие микрометастазов, не выявляемых при нейровизуализации.

Заключение

Оперативное лечение улучшает состояние пациентов с множественными церебральными метастазами, позволяя провести лучевую и химиотерапию, при этом медиана выживаемости у получавших лучевую терапию пациентов достигает 11,6 мес.

Благоприятными прогностическими факторами для продолжительности жизни являются удаление всех церебральных очагов, RPA-класс I, лучевая и химиотерапия, терапия после операции.

Дооперационную оценку состояния пациента с прогностической целью целесообразно проводить после лечения отека головного мозга и нормализации показателей водно-электролитного баланса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Д.М., Карахан В.Б., Вишневецкая Я.В., Алешин В.А. Особенности хирургии церебральных метастазов рака в зависимости от структурно-морфологических особенностей очага. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010; (9): 54–6.
2. Craighead P.S., Chan A. Defining treatment for brain metastases patients: nihilism versus optimism. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 279–85.
3. Scharckert G., Lindner C., Petschke S., Leimert M., Kirsch M. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir*. 2013; 155: 379–87.
4. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W., Flanders A.E., Gaspar L.E., Schell M.C. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 1665–72.
5. Patil C.G., Pricola K., Sarmiento J.M., Garg S.K., Bryant A., Black K.L. Whole brain radiation Therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; (9): CD006121.
6. Paek S.H., Audu P.V., Sperling M.R., Cho J., Andrews D.W. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*. 2005; 56: 1021–34.
7. Аусланде К.Я., Карклина Ю.В., Апшкальные Д.Л., Озоле Р.Я. Влияние клинических факторов на продолжительность жизни в послеоперационном периоде у больных с множественными метастазами злокачественных опухолей в головной мозг. *Нейрохирургия*. 2013; (1): 31–9.
8. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37 (4): 745–51.
9. Карахан В.Б. Современные принципы хирургии множественных метастазов злокачественных опухолей в головной мозг. В кн.: *Материалы IV Международной конференции «Реабилитация в медицине»*. Ереван; 2009: 152–6.
10. Kocher M., Soffiatti R., Abacioglu U., Villa S., Fauchon F., Baumert B.G. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 134–41.
11. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg.* 1993; 79: 210–6.

REFERENCES

1. Belov D.M., Karahan V.B., Vishnevskaya Ja.V., Aleshin V.A. Features of surgery for cerebral metastases of cancer depending on the structural-morphological features of the lesion. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neyrokhirurgii*. 2010; (9): 54–6. (in Russian)
2. Craighead P.S., Chan A. Defining treatment for brain metastases patients: nihilism versus optimism. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 279–85.
3. Scharckert G., Lindner C., Petschke S., Leimert M., Kirsch M. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir*. 2013; 155: 379–87.
4. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W., Flanders A.E., Gaspar L.E., Schell M.C. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 1665–72.
5. Patil C.G., Pricola K., Sarmiento J.M., Garg S.K., Bryant A., Black K.L. Whole brain radiation Therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; (9): CD006121.
6. Paek S.H., Audu P.V., Sperling M.R., Cho J., Andrews D.W. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*. 2005; 56: 1021–34.
7. Auslands K.Ya., Karklinya Yu.V., Apshkalne D.L., Ozole R.Ya. The influence of clinical factors on life expectancy in the postoperative period in patients with multiple metastases of malignant tumors in the brain. *Neyrokhirurgiya*. 2013; (1): 31–9. (in Russian)
8. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37 (4): 745–51.
9. Karakhan V.B. Modern principles of multiple brain metastases surgery. In: *Material of the IV International Conference “Rehabilitation in Medicine”*. Erevan; 2009: 152–6. (in Russian)
10. Kocher M., Soffiatti R., Abacioglu U., Villa S., Fauchon F., Baumert B.G. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 134–41.
11. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg.* 1993; 79: 210–6.

Поступила 05.10.15

Принята к печати 15.10.15