

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ РАКЕ ПОЧКИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Б.В. Гайдар, В.Е. Парфенов, Ю.А. Щербук, Г.Е. Труфанов,
Л.Н. Бисенков, Б.В. Мартынов, А.Ю. Щербук

*Как и в случае первичных
опухолей головного мозга,
лечение метастазов
включает хирургию,
лучевую и химиотерапию.*

Метастатическое поражение головного мозга как результат гематогенной диссеминации встречается приблизительно у 15% больных раком. В настоящее время метастазирование является наиболее частой причиной внутричерепных опухолей и одной из главных причин смерти онкологических пациентов [7, 10, 13, 20, 29–31]. Возрастание числа больных с метастазами, вероятно, связано как с улучшением диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни [7, 8, 10, 13, 20, 29–31, 41].

Наиболее обычными солидными опухолями, которые метастазируют в центральную нервную систему, являются рак легкого и рак молочной железы. Рак почки и меланома имеют наибольшую склонность к метастазированию в головной мозг, но их относительная редкость объясняет низкую частоту метастазов этих новообразований. Метастазы рака почки составляют 6–7% от всего количества метастазов в центральную нервную систему. Метастазы почечноклеточного рака хорошо васкуляризованы, обычно образуют один узел и характеризуются наличием внутриопухолевых кровоизлияний, частота которых колеблется от 9 до 45% [1]. У 70% больных с метастатическим поражением головного мозга «нелегочного происхождения» одновременно имеются метастазы в легкие. Многие врачи полагают, что очаги вторичного поражения головного мозга всегда множественны, однако, фактически в половине наблюдений метастазы являются одиночными и многие из них потенциально доступны для местной терапии.

Спектр лечебных воздействий в такой ситуации широко обсуждается, но рандомизированные исследования всё ещё редки [21]. Результаты традиционного, «мультидисциплинарного», лечения обычно неутешительны. Средняя продолжительность жизни составляет 5–8 нед для больных с паллиативной химиотерапией [7, 8, 10, 13, 20, 29–31], 4–7 мес – после облучения всего головного мозга (ОВГМ) [7, 8, 13, 18, 29, 41] и 9–19 мес – только в специально отобранных группах больных, леченных сочетанием хирургии и лучевой терапии [38, 41].

До настоящего времени облучение всего головного мозга считалось стандартом лечения пациентов с множественным метастатическим поражением головного мозга и/или компромитированным клиническим статусом [8, 16, 41]. Кроме того, ОВГМ потенциально показано в качестве паллиативного лечения рецидива [7, 8, 13, 21, 41].

Микрохирургия в сочетании с ОВГМ или лучевая терапия больших полей обеспечивают лучшие результаты у определенной категории больных с хорошим общим статусом и хирургически доступными метастазами [7, 33, 38]. В настоящее время показания к такому подходу включают: во-первых, достаточную среднюю продолжительность жизни, во-вторых, одиночный метастаз, характеризующийся значительным масс-эффектом с неврологическим дефицитом и/или большим объемом опухоли ($>15 \text{ см}^3$) [7, 8, 16, 33, 34]. Это оказывается правильным особенно для радиорезистентных опухолей.

Клиника

Клинические проявления метастазов в головной мозг подобны клинической симптоматике других объемных образований головного мозга и характеризуются появлением общемозговых и очаговых симптомов. Тем не менее, несколько

исключительных особенностей метастазов заслуживают внимания.

Судороги. Очаговые или генерализованные судороги встречаются у 15–20% больных, причем, чаще судороги наблюдаются при метастазах радиорезистентных опухолей (рак почки и меланома), что, возможно, связано с их склонностью к геморрагиям.

Полушарные симптомы. Более чем у половины пациентов встречаются полушарные симптомы, включающие гемипарез, афазию или нарушение полей зрения.

Головная боль также имеется практически у половины больных, но редко бывает изолированной находкой при метастатической болезни.

Нарушения психического статуса. Приблизительно 75% больных с метастазами в головной мозг имеют нарушение сознания или ухудшение когнитивных функций [1, 2].

Диагностика

Поиск очагов метастатического поражения головного мозга выполняется только в нескольких клинических ситуациях.

Рак легкого: приблизительно у 10% больных мелко-клеточным раком легкого уже при первичной постановке диагноза имеются метастазы в головной мозг; у 20–25% метастазы развиваются позже. Следовательно, КТ или МРТ головы при этой патологии необходимо выполнять для оценки степени распространенности заболевания.

Иногда больные с немелкоклеточным раком легкого подвергаются рутинной КТ или МРТ головного мозга до выполнения торакотомии, так как наличие метастазов может повлиять на выбор хирургического вмешательства.

КТ или МРТ. Диагноз метастатического поражения головного мозга устанавливается по данным КТ или МРТ. МРТ является «золотым стандартом» и должна выполняться в первую очередь любому пациенту с подозрением на метастатическую болезнь головного мозга. Высококачественная МРТ с контрастным усилением должна быть выполнена для определения количества метастатических узлов и поиска доказательств лептоменингеального распространения. В некоторых случаях для выявления всех очагов необходима двойная доза контраста. МР-диффу-

зия/перфузия и МР-спектроскопия при определенных обстоятельствах повышают диагностическую точность исследования [39]. У больных со спинальными и радикулярными симптомами должна быть выполнена МРТ всего позвоночника и спинного мозга.

Если МРТ недоступна, то КТ вполне адекватна, чтобы исключить метастазы в головной мозг у большинства пациентов. Однако при использовании КТ можно пропустить маленькие очаги или узлы, локализованные в задней черепной ямке. Поэтому решение о виде лечебного воздействия, например, такого, как хирургическое удаление предполагаемого одиночного метастаза, должно быть основано на данных МРТ, но не ограничиваться заключением по КТ.

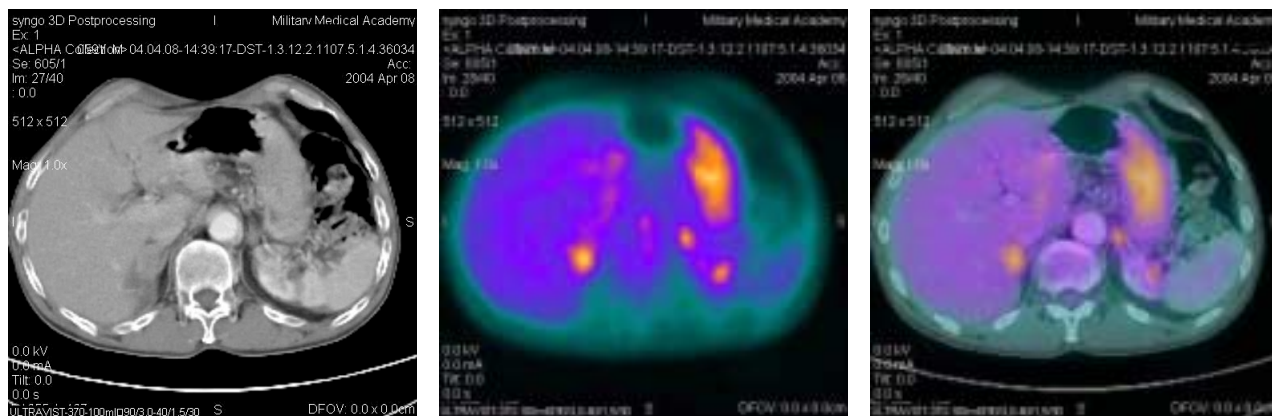
Очаги метастатического поражения головного мозга как на КТ, так и при МРТ имеют аналогичную картину. Большинство церебральных метастазов являются усиливаемыми образованиями, окруженными отеком, который распространяется в белое вещество. В отличие от первичных опухолей головного мозга, метастазы редко вовлекают мозолистое тело или пересекают среднюю линию [2].

Особый интерес для оценки системного распространения заболевания представляют позитронно-эмиссионная томография с 18-флюорозедозокси-глюкозой (18-ФДГ-ПЭТ) и 18-ФДГ-ПЭТ всего тела, совмещенная с КТ. Методики являются наиболее чувствительными для визуализации очагов опухолевого поражения (рисунок) [6, 43].

Радиографическая картина метастазов в головной мозг является неспецифической и может быть похожа на другие процессы, такие как инфекционные поражения. Данные КТ или МРТ исследований должны всегда интерпретироваться с учетом клинической картины конкретного пациента, так как онкологические больные особенно восприимчивы к оппортунистическим инфекциям ЦНС; следует учитывать также возможность развития первично-множественных опухолей, включая первичные опухоли головного мозга.

Патологическая анатомия

Морфология метастатических опухолей головного мозга повторяет морфологию первичных новообразова-



КТ - (слева), ПЭТ - (в центре) и ПЭТ-КТ - (справа) картина метастазов за пределами первичного очага.

ний. Это свойство часто дает возможность гистологу предположить первичный источник метастазов у больного. Тем не менее, даже после полной системной оценки местоположение первичного очага остается неизвестным у 5–13% больных с метастазами в головной мозг. Макроскопически интрацеребральные метастатические опухоли имеют четкие границы и мягкую консистенцию. Для светлоклеточного рака почки характерен охряно-желтый цвет. Центр новообразования расположен либо в сером веществе, либо на границе белого и серого вещества [3].

Стадирование и прогноз

Любой больной с метастазами в головной мозг имеет диссеминированный рак; поэтому стадирование обычно не используется.

Для большей части больных средняя продолжительность жизни составляет только 4–6 мес после облучения всего головного мозга. Однако у некоторых пациентов (моложе 60 лет, с одиночным метастазом, без или с ограниченными системными проявлениями, либо с активной системной опухолью, которая эффективно отвечает на лечение) можно добиться значительного продления жизни; именно у таких пациентов должен быть оправдан более агрессивный подход к лечению. Более того, для большинства больных этой группы необходима энергичная местная терапия церебральных метастазов, такая как хирургическое удаление или стереотаксическая радиохирurgia [26].

Лечение

По мнению А.П.Ромоданова и соавт. (1973), наличие первичной опухоли головного мозга воспринимается пессимистически, а его метастатическое поражение рассматривается как финальная стадия общего онкологического процесса. Метастазы в головной мозг всегда ассоциируются с плохим прогнозом, несмотря на проводимое лечение. Причиной смерти у таких больных является сдавление ствола головного мозга.

Оптимального лечения метастазов рака почки в головной мозг не существует. Как и в случае первичных опухолей головного мозга, лечение метастазов включает хирургию, лучевую и химиотерапию.

Хирургическое лечение

Как и для первичных опухолей головного мозга, цели хирургического лечения метастазов являются уменьшение масс-эффекта и отека, сохранение или восстановление неврологических функций, уменьшение вероятности судорог и продление жизни.

Для больных с одиночными метастазами удаление опухоли и последующее облучение всего головного мозга более значимо продлевает жизнь, чем только облучение; некоторые больные при этом достигают длительного безрецидивного периода [11, 19].

Средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами в головной мозг составляет менее 6 мес. Однако большинство больных, подвергшихся хирургическо-

му удалению солитарного очага с последующим облучением, скорее уходят из жизни от прогрессирования системного заболевания, чем от внутрочерепной болезни [33].

Если метастаз является единственным признаком системного рака и первичный источник неясен, то хирургическое вмешательство может потребоваться для установления гистологического диагноза и планирования будущего лечения.

Часто после хирургического удаления метастатических очагов у больных с одиночными или множественными метастазами регрессирует либо стабилизируется неврологический дефицит, вызванный сдавлением структур головного мозга опухолью, а также уменьшается внутрочерепная гипертензия [9, 15, 28, 32, 43].

Удаление метастазов редко приводит к исцелению, тем не менее, уменьшенная масса опухоли становится более восприимчивой к адьювантным методам—облучению и/или химиотерапии [42].

Показания для хирургического лечения

Решение о том, рекомендовать ли хирургическое лечение, должно быть основано на следующих факторах:

1. *Онкологический статус.* Необходима всеобъемлющая оценка экстракраниального онкологического статуса. Обширное поражение метастазами «критических органов» препятствует хирургическому вмешательству. В качестве единственного метода лечения при этом возможно применение паллиативного облучения. Хирургическое вмешательство не должно выполняться у больных с очень ограниченной продолжительностью жизни (3–6 нед).

2. *Количество метастазов.* Обычно только у больных с одиночными метастазами подразумевается их удаление. Хирургическое вмешательство возможно также, если множественные очаги могут быть удалены из одного доступа, особенно в случаях радиорезистентных опухолей, таких как рак почки или меланома. Иногда большие опухоли удаляются при наличии множества маленьких узлов, если отек и масс-эффект от этого очага вызывают значительный неврологический дефицит, который может регрессировать после операции. В случае кровоизлияния в метастаз возникает необходимость проведения экстренного оперативного вмешательства [5].

В недавнем ретроспективном исследовании авторы пришли к выводу, что продолжительность жизни после удаления множественных (вплоть до трех очагов) метастазов с лучевой терапией или без неё идентична продолжительности жизни пациентов с хирургически удаленными одиночными метастазами и почти вдвое больше времени жизни больных, леченных лучевой терапией или радиохирургией. Это исследование предполагает, что более агрессивный хирургический подход может быть оправдан у тех больных с множественными метастазами в головной мозг, у которых нет прогрессирования системного заболевания [15].

Стереотаксическая и нейронавигационная хирургия значительно упрощает удаление множественных метастазов. У пациентов с множественными метастазами, которые удалены тотально, продолжительность жизни такая же, как у больных с солитарными метастазами. При использовании современных навигационных систем безопасно тотальное удаление метастазов, включая очаги, расположенные в функционально значимых областях головного мозга [4, 40].

3. *Рецидив солитарных метастазов.* Вплоть до 20% одиночных метастазов могут рецидивировать у длительно живущих пациентов. В этих случаях повторные операции необходимы, чтобы удалить рецидивные опухоли, подтвердить гистологический диагноз (например, исключить лучевой некроз) и назначить интерстициальную лучевую терапию [14].

Наибольшую сложность представляют больные, у которых при первичной диагностике рака почки обнаруживаются бластоматозные изменения в головном мозге. Симульганые оперативные вмешательства при раке почки с солитарным метастазом в головной мозг представляют сложную задачу, однако, позволяют рассчитывать не только на устойчивый паллиативный эффект, но и на продление жизни у части пациентов.

Лучевая терапия

Для пациентов с метастазами в головной мозг средняя продолжительность жизни составляет около 1 мес, если не проводится никакого лечения, и 3–6 мес при выполнении облучения всего головного мозга [25]. При этом значительного различия между разными схемами и вариантами традиционной лучевой терапии нет. Более длительная схема используется для больных, у которых отсутствуют или имеются недостаточные доказательства системного распространения болезни, а также после удаления одиночного метастаза, так как у этих пациентов сохраняется возможность длительного выживания или даже излечения.

Главным результатом облучения всего головного мозга является регресс неврологической симптоматики, такой как головная боль и двигательный дефицит. К сожалению, это состояние не является постоянным, и симптомы рецидивируют по мере прогрессии внутричерепной опухоли.

Улучшение неврологических функций зависит от их состояния во время лучевой терапии. При более выраженных симптомах в начале лучевой терапии существует меньше шансов значительного улучшения.

Солитарные опухоли. Обычно лучевая терапия используется после удаления одиночного метастаза для того, чтобы уменьшить риск развития новых очагов поражения ЦНС и риск карциноматозного менингита. У пациентов, леченных операцией и лучевой терапией с ежедневной дозой 1,8–2 Гр, значительно меньше рецидивов в ложе первичного метастаза, более длительная продолжительность жизни и хорошее качество жизни по сравнению с больными, которые получали только лучевую терапию.

Множественные опухоли. Больные с множественными метастазами обычно лечатся только лучевой терапией. Прогноз для пациентов, леченных облучением всего головного мозга, зависит от нескольких факторов, наиболее важными из которых являются общий статус по Карновскому, распространенность заболевания, возраст, неврологический статус и гистологическая структура опухоли.

Стероидная терапия. В связи с тем, что радиологический и клинический ответ на облучение развивается в течение нескольких недель, у больных со значительным масс-эффектом во время лучевой терапии должны применяться гормоны. Дексаметазон (16 мг/сут) назначается до начала лучевой терапии; доза может быть уменьшена во время лечения. Время от времени необходимы большие дозы для того, чтобы улучшить неврологические симптомы. Тем не менее, большинство пациентов могут безопасно отказаться от кортикостероидов по окончании лучевой терапии.

Радиохирургия

Радиохирургия используется как поддержка лучевой терапии при метастазах в головной мозг или при лечении рецидивных опухолей. Радиохирургия метастазов рака почки приводит к увеличению продолжительности жизни [22, 35]. Лучший локальный контроль отмечен у пациентов, получавших лучевую терапию в дополнение к радиохирургии. Средняя продолжительность жизни больных раком почки после проведения радиохирургии составила около 10 мес. У большинства пациентов с метастатическим поражением головного мозга наступает клиническое улучшение и уменьшается потребность в гормонах. Только 11–25% больных после радиохирургии умирали от прогрессирования церебральных метастазов [17, 37].

Неясно, является ли радиохирургия эквивалентной стандартному хирургическому удалению. Некоторые ретроспективные исследования предполагают, что обе техники приводят к идентичным результатам, но ряд работ все же демонстрируют преимущества хирургического удаления солитарных метастазов. По сравнению с хирургическим лечением радиохирургия менее инвазивна и более пригодна для лечения множественных метастазов небольших размеров (<3 см) [23, 24, 27, 34, 37].

В некоторых исследованиях сравнивают эффективность радиохирургии с хирургией в сочетании с лучевой терапией при лечении «радиорезистентных» метастазов в головной мозг. Так, было показано, что наступление рецидива после хирургического удаления в сочетании с облучением отмечается значительно позже (25 мес), чем после радиохирургии (7–7,5 мес) [12, 36].

Химиотерапия

Химиотерапия редко используется в качестве первичной терапии церебральных метастазов, играет ограниченную роль и может быть неэффективной в качестве адьювантной терапии после облучения или хирургичес-

кого лечения. Этот недостаток частично обусловлен наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), хотя области видимой опухоли на КТ или МРТ имеют нарушенный ГЭБ. Наиболее важной причиной малой эффективности химиотерапии является низкая чувствительность к лекарственному лечению большинства первичных опухолей, метастазирующих в головной мозг.

Метастазы таких чувствительных к химиотерапии опухолей, как мелкоклеточная карцинома легких, хориокарцинома и рак молочной железы могут отвечать на системное лечение. Выбор моно- или полихимиотерапии должен быть основан на анализе предполагаемой активности лекарственных препаратов в отношении первичной опухоли.

Заключение

Хирургическое удаление является методом выбора при лечении метастазов радиорезистентных опухолей. Для пациентов с одиночными церебральными метастазами

рака почки агрессивная местная терапия (хирургическое удаление в сочетании с облучением всего головного мозга) приводит к наилучшим показателям выживаемости и существенному повышению качества жизни по сравнению с облучением. Однако агрессивная терапия должна применяться только при ограниченных признаках системного характера процесса или при полном отсутствии таковых [39].

Для «бессимптомных» больных или для пациентов с незначительно выраженными симптомами при небольших по размеру опухолях радиохирургия является превосходной альтернативой хирургическому лечению. Пожилые пациенты с высоким риском хирургических осложнений могут быть превосходными кандидатами для стереотаксической радиохирургии. Несмотря на то, что радиохирургия является неинвазивным методом лечения, для её применения должны использоваться те же самые критерии отбора, что и для хирургического вмешательства.

Литература

1. Лошаков В.А. Интракраниальные метастатические опухоли // Основы нейрохирургии / Под ред. А.Н.Коновалова. – М.: Медицина, 2004. – Т.3. – С. 402- 407.
2. Мартынов Б.В., Гайдар Б.В., Щиголов Ю.С., Труфанов Г.Е. Метастатические опухоли головного мозга // Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – С. 476- 484.
3. Мацко Д.Е. Патологическая анатомия важнейших хирургических заболеваний нервной системы // Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – С. 632.
4. Парфенов В.Е., Труфанов Г.Е., Свистов Д.В. и др. Комплексная интраоперационная навигация в хирургическом лечении интракраниальных новообразований // Материалы VII международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии», 27–29 мая 2004 г. – СПб., 2004. – С. 166.
5. Тиглиев Г.С., Медведев Ю.А., Мелькишев В.Ф. и др. Кровоизлияния в опухоли головного мозга. – СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2003. – 112 с.
6. Труфанов Г.Е., Дергунова Н.И., Михайловская Е.М. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике опухолевых заболеваний внутренних органов и оценке эффективности их лечения // Материалы VII международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии», 27–29 мая 2004 г. – СПб., 2004. – С. 19.
7. Arbit E., Wronski M. The treatment of brain metastases // Neurosurg. – 1995. – № 5. – P. 1-17.
8. Arnold S.M., Patchell R.A. Diagnosis and management of brain metastases // Hematol. Oncol. Clin. North. Amer. – 2001. – Vol. 15. – P. 1085-1107.
9. Barker F.G. 2nd. Surgical and radiosurgical management of brain metastases // Surg. Clin. North. Amer. – 2005. – Vol. 85. – № 2. – P.329-345.
10. Black P., Alexander E., Loeffler J. New treatments for metastatic brain tumors // Current Techniques in Neurosurgery, 2nd edition / Salzman M. (ed):. – Philadelphia PA: Current Medicine, 1996. – P. 151-156.
11. Broadbent A.M., Hruby G., Tin M.M. et al. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients // Radiother. Oncol. – 2004. – Vol. 71. – № 3. – P.259-265.
12. Chang E.L., Selek U., Hassenbusch S.J. 3rd et al. Outcome variation among radioresistant brain metastases treated with stereotactic «radiosurgery» // Neurosurg. – 2005. – Vol. 56. – № 5. – P. 936-945.
13. Coia L.R. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases // Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. – 1992. – Vol. 23. – P. 229-238.
14. Emery E., Redondo A., Rey A. Surgical management of cerebral metastases // Neurochirurgie. – 1999. – Vol. 45. № 5. – P.375-381.
15. Fife K.M., Colman M.H., Stevens G.N. et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. № 7. – P.1293-1300.
16. Flickinger J.C. Radiotherapy and radiosurgical management of brain metastases // Curr. Oncol. Rep. – 2001. – № 3. – P. 484-489.
17. Goyal L.K., Sub J.H., Reddy C.A., Barnett G.H. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol.47. – № 4. – P.1007-1012.

18. Hoskin PJ, Crow J, Ford H.T. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 19. – P. 111-115.
19. Lim L.C., Rosenthal M.A., Maartens N., Ryan G. Management of brain metastases // *Intern. Med. J.* – 2004. – Vol. 34. – № 5. – P.270-278.
20. Loeffler JS, Alexander E, Wen P.Y. et al. Radiosurgery for brain metastases: five-year experience of the Brigham and Women's Hospital // *Stereotactic Radiosurgery Update*. Lunsford L.D. (ed.). – Amsterdam: Elsevier, 1992. – P. 383-392.
21. Marcou Y, Lindquist C, Adams C. et al. What is the optimal therapy of brain metastases? // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2001. – Vol. 13. – P. 105-111.
22. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma // *Cancer*. – 1998. – Vol.83, № 2. – P.344-353.
23. Muacevic A, Kreth F.W., Mack A. et al. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma // *Minim Invasive Neurosurg.* – 2004. – Vol.47. – № 4. – P.203-208.
24. Muacevic A, Siebels M, Tonn J.C., Wöwra B. Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? // *World J. Urol.* – 2005. – Vol. 25. – P.556-559.
25. Narita Y. Management of brain metastases based on EBM // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2005. – Vol. 32. – № 4. – P.463-467.
26. Omuro AM, Abrey LE. Brain metastases // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2004. – Vol. 4. – № 3. – P.205-210.
27. O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J. et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol.55, № 5. – P.1169-1176.
28. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R. et al. 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 // *Neurosurg.* – 2005. – Vol.56, № 5. – P.1021-1034.
29. Peretti-Viton P., Margain D., Murayama N. et al. Brain metastases // *J.Neuroradiol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 161-172.
30. Posner J.B. Management of brain metastases // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 1992. – Vol. 148. – P. 477-487.
31. Sano K. Intracranial metastatic tumors. An overview // *Neuro-Oncology / Paoletti P, Takakura K, Walker M.D. (eds)*. – Dordrecht: Kluwer, 1991. – P. 309-319.
32. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors // *Neurosurg.* – 1998. - Vol.42. – № 5. – P.1044-1055.
33. Schackert G, Steinmetz A, Meier U. et al. Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study // *Onkologie*. – 2001. – Vol. 24. – P. 246-255.
34. Schiff D. Single Brain Metastasis // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2001. – Vol.3, № 1. – P.89-99.
35. Sheehan J.P., Sun M.H., Kondziolka D. et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol.98, № 2. – P.342-349.
36. Shinoura N, Yamada R, Okamoto K. et al. Local recurrence of metastatic brain tumor after stereotactic radiosurgery or surgery plus radiation // *J. Neurooncol.* – 2002. – Vol. 60, №1. – P.71-77.
37. Siebels M, Oberneder R, Buchner A. et al. Ambulatory radiosurgery in cerebral metastatic renal cell carcinoma. 5-year outcome in 58 patients // *Urologe A*. – 2002. – Vol.41, № 5. – P.482-488.
38. Smith K.A. Metastatic brain tumors: gamma knife radiosurgery or microsurgical resection? // *BNI Q*. – 1997. – Vol. 13. – P. 22-29.
39. Soffiatti R, Ruda R, Laguzzi E, Trevisan E. Advances in management of brain metastasis // *Abstract from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the European Association for Neuro-Oncology*, May 5–8, 2005. – Edinburg, 2005. – P. 122.
40. Tan T.C., McL Black P. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes // *Neurosurg.* – 2003. – Vol.53, № 1. – P.82-89.
41. Van De Bent M.J. The diagnosis and management of brain metastases // *Curr. Opin. Neurol.* – 2001. – Vol. 14. – P. 717-723.
42. Van Den Bent M.J. Management of metastatic (parenchymal, leptomeningeal, and epidural) lesions // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004. – Vol. 16, № 4. – P.309-313.
43. Wong S.L., Coit D.G. Role of surgery in patients with stage IV melanoma // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004. – Vol.16, № 2. – P.155-160.

Поступила в редакцию 16.08.2005 г.