

Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения

К.м.н. С.М. Банов¹, член-корр. РАН А.В. Голанов¹, к.м.н. А.М. Зайцев², профессор А.Х. Бекашев³, к.м.н. Е.Р. Ветлована¹, А.А. Дургарян¹

¹ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

²МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Развитие химиотерапии привело к существенному прогрессу в терапии злокачественных опухолей, но ее эффективность в отношении метастазов в головной мозг остается недостаточной. Фракционированное облучение всего головного мозга, хирургическое лечение и радиохирургия являются стандартными методами лечения пациентов с метастазами в головном мозге.

Совершенствование методик нейровизуализации, внедрение в клиническую практику принципов микрохирургии и радиохирургии с использованием аппаратов «Гамма-нож», «Кибер-нож» существенно изменило результаты лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга, что позволило сформулировать новые принципы лечения этой группы больных.

Настоящий обзор подводит итог имеющихся методов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с акцентом на общую выживаемость, локальный контроль, дистантное метастазирование, качество жизни, а также на возможности потенциальных комбинаций существующих методов лечения. В статье показано, что персонализированные подходы в лечении пациентов с метастазами в головной мозг являются оптимальными и улучшают результаты лечения.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиохирургия, микрохирургия, облучение всего головного мозга.

Для цитирования: Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения // РМЖ. 2017. № 16. С. 1181–1185.

ABSTRACT

Brain metastases, modern treatment standards

Banov C.M.¹, Golanov A.V.¹, Zaitsev A.M.², Bekyashev A.Kh.³, Vetlovana E.R.¹, Durgaryan A.A.¹

¹National Medical Research Center Of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko, Moscow

²Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen, Moscow

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow

The development of chemotherapy has led to significant progress in the therapy of malignant tumors, but its effectiveness against brain metastases remains insufficient. Fractional whole brain radiotherapy, surgical treatment and radiosurgery are the standard methods of treating patients with brain metastases. Improving the methods of neuroimaging, the introduction into clinical practice of the principles of microsurgery and radiosurgery with the use of the Gamma-knife and Cyber-knife devices has significantly changed the results of treatment of patients with brain metastases, which allowed to formulate new principles for the treatment of this group of patients.

This review summarizes the available methods for treating patients with brain metastases, with an emphasis on overall survival, local control, distant metastases, quality of life, and the potential for potential combinations of existing treatments. The article shows that personalized approaches in the treatment of patients with brain metastases are optimal and improve the results of treatment.

Key words: brain metastases, radiosurgery, microsurgery, whole brain radiotherapy.

For citation: Banov C.M., Golanov A.V., Zaitsev A.M. et al. Brain metastases, modern treatment standards // RMJ. 2017. № 16. P. 1181–1185.

Метастазы в головной мозг (МГМ) злокачественных опухолей – наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с улучшением нейровизуализации и совершенствованием лекарственного лечения длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает.

Метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ не превышает 2-х месяцев. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [1, 2]

Симптоматические метастазы в головном мозге выявляются у 8–10% всех онкологических пациентов [3]. Источником МГМ у взрослых чаще всего являются рак легких (40%), рак молочной железы (10–20%), рак почки (5–7%), меланома (3–15% в разных странах, в Европе – около 10%), рак желудочно-кишечного тракта (4–6%), рак матки (5%). Наиболее высокий метастатический потенциал распространения в головной мозг имеют меланома и мелкоклеточный рак легкого. Метастазы меланомы в головной мозг на фоне экстракраниальной диссеминации процесса ко 2-му году наблюдения развиваются у 80% пациентов.

В настоящее время локальное лечение (хирургическое лечение, стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и облуче-

ние всего головного мозга – ОВГМ) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Лекарственное лечение пациентов с МГМ, учитывая наличие гематоэнцефалического барьера и особенности кровоснабжения головного мозга, носит дополнительный характер. В данной статье представлен обзор основных методов лечения пациентов с МГМ.

Визуализация метастазов в головной мозг

Стандартом визуализации МГМ является магнитно-резонансное (МР) исследование головного мозга с контрастированием препаратами гадолиния. Обычно метастазы выглядят как зоны пониженного или изоинтенсивного сигнала в Т2-режиме с зоной перифокального усиления сигнала (зона отека) и зоной повышенного сигнала в Т1-режиме с контрастным усилением. В сомнительных случаях показано исследование метаболитов в патологическом очаге с помощью МР-спектроскопии, КТ/МРТ-перфузии и/или позитронно-эмиссионной томографии.

При проведении топометрической МРТ с применением двойных доз контраста удается визуализировать на 34–40% больше МГМ, чем было на предыдущих сериях МРТ [4, 5]. Топометрическая МРТ с толщиной срезов 1–2 мм позволяет обнаружить у 6% пациентов дополнительные МГМ.

Контрастное усиление МГМ – динамический процесс: задержка сканирования на 10–15 мин после введения контраста позволяет также визуализировать дополнительные очаги у значительного числа пациентов и, следовательно, провести радиохирургическое лечение всех выявленных метастатических очагов. Между 1-м и 3-м сканированием с интервалом в 15 мин после введения контраста у 41,2% пациентов визуализируются от 1 до 14 дополнительных метастатических очагов [6].

Хирургическое лечение

В течение многих лет хирургическое лечение считалось способом паллиативного лечения. Внедрение в практику методик микрохирургии и нейронавигации позволило рас-

ширить диапазон пациентов, которым возможно проведение хирургического лечения, снизить послеоперационную летальность и увеличить общую выживаемость пациентов с МГМ в отдельных клинических ситуациях.

Хирургическое лечение остается стандартным методом лечения у пациентов с неврологическими симптомами, обусловленными крупными очагами и масс-эффектом. Хороший функциональный статус (индекс Карновского >70) и отсутствие проявлений экстракраниальной прогрессии болезни являются необходимым условием увеличения продолжительности жизни пациентов. Локальный рецидив МГМ после хирургической резекции происходит у 46–58% пациентов [7–9].

В рандомизированном исследовании R. Patchel [10] сообщил результаты лечения пациентов с одиночными МГМ после хирургической резекции в зависимости от наличия или отсутствия в схеме лечения ОВГМ. ОВГМ снижает частоту локальных рецидивов ($p < 0,001$) и дистантных метастазов ($p < 0,01$), однако не увеличивает общую выживаемость и не сохраняет неврологический статус пациентов.

В исследовании L. Kaisorn [11] установлены факторы плохого прогноза общей выживаемости пациентов после хирургического лечения: мужской пол ($p < 0,0001$), наличие неврологического дефицита ($p = 0,0007$), нарушение когнитивных функций ($p = 0,0004$), множественные МГМ ($p = 0,002$) и наличие очага более 2 см в диаметре ($p = 0,003$). Пациенты, имеющие 0–1, 2 и 3–5 указанных признаков, имели медиану выживаемости 17, 10,3, и 7,3 мес. соответственно. Результаты исследований хирургического лечения пациентов с МГМ даны в таблице 1.

Таким образом, хирургическая резекция МГМ остается важным компонентом лечения у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. Эффективность хирургического лечения определяется высоким функциональным статусом пациента (индекс Карновского >70) и отсутствием (или минимальными проявлениями) экстракраниальной прогрессии болезни. Проведение ОВГМ после хирургического лечения у пациентов с одиночными МГМ снижает частоту интракраниальных рецидивов, но не увеличивает общую выживаемость.

Альтернативой ОВГМ являются методы СРТ ложа удаленного метастатического очага. Это лечение сопровождается меньшей токсичностью и более высоким локальным контролем метастатических очагов [15, 16].

В ряде исследований показано преимущество СРТ в режиме гипофракционирования перед радиохирургическим лечением для облучения ложа удаленного МГМ. Так как объем облучаемой послеоперационной полости достаточной большой, это требует снижения дозы при радиохирургии и приводит к неудовлетворительному локальному контролю [16].

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с МГМ целесообразно:

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

Таблица 1. Результаты исследований хирургического лечения пациентов с МГМ

Лечебные опции	Число пациентов	Медиана выживаемости (мес.)	p
R. Patchell [12]			
ОВГМ	23	3,7	<0,01
ОВГМ и хирургическое лечение	25	10,0	
R. Patchell [10]			
Хирургическое лечение	46	10,7	0,39
ОВГМ и хирургическое лечение	49	12,0	
C. Veitch [13]			
ОВГМ	31	6	0,04
ОВГМ и хирургическое лечение	32	10	
A. Mintz [14]			
ОВГМ	43	6,3	0,24
ОВГМ и хирургическое лечение	41	5,6	

- при нарастающей неврологической симптоматике (включая судорожные припадки).

Облучение всего головного мозга

В настоящее время ОВГМ остается стандартным методом лечения пациентов с МГМ. Однако побочные эффекты и отсутствие стойкого локального контроля после ОВГМ могут превысить эффективность лечения: медиана выживаемости больных с МГМ, получавших ОВГМ, находится в диапазоне 2,8–5,4 мес. и была меньше 4,5 мес. в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [17].

Стандартным режимом фракционирования считается 30 Гр за 10 фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе общей выживаемости и низком функциональном статусе пациента оптимальным режимом фракционирования является схема 20 Гр за 5 фракций [18].

В случае множественных МГМ применение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения, как правило, является оптимальной лечебной опцией, так как направлено на ликвидацию как визуализируемых метастатических очагов, так и микрометастазов. Исследования показали улучшение клинической симптоматики у 64–83% больных и увеличение медианы общей выживаемости с 1 мес. без лечения до 3–7 мес. после ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [19, 20].

Имеющиеся исследования показали положительный эффект ОВГМ в виде снижения риска интракраниальной прогрессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [21].

Негативным фактором при выборе опции ОВГМ у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости является недостаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. ОВГМ может быть сомнительной опцией при радиорезистентных метастазах, при этом 12-месячный локальный контроль не превышает 15% [22].

ОВГМ ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастет с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [23].

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

Таким образом, ОВГМ у пациентов с МГМ целесообразно:

- при экстракраниальной прогрессии и ограниченных резервах системного лечения;
- при наличии множественных МГМ (10 и более очагов);
- при наличии лептоменингеального поражения;
- при наличии крупных МГМ (более 3 см в диаметре) и противопоказаниях к хирургическому лечению и СРТ;
- после хирургического лечения одиночного МГМ;
- при наличии интракраниальных рецидивов после хирургического лечения или СРТ.

СРТ пациентов с МГМ

СРТ – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечи-

вающих прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. Величина дозы ионизирующего излучения ограничивается риском развития постлучевых осложнений. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию, и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2-х до 7) фракций.

Радиохирургия

В последние десятилетия стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с МГМ [2, 17, 24, 25].

Ранние клинические исследования эффективности комбинации радиохирургии и ОВГМ в сравнении с применением только ОВГМ у пациентов с наличием до 4-х метастатических очагов в головном мозге показали преимущество комбинированного лечебного подхода, обеспечивающего лучший интракраниальный контроль метастатических очагов, более длительное сохранение высокого функционального статуса. Однако увеличения общей выживаемости в группе комбинированного лечения в сравнении с применением только ОВГМ достичь не удалось [26, 27].

В более поздних исследованиях оценивалась эффективность комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) в сравнении с применением только радиохирургического лечения. Одной из причин смещения акцентов исследований была высокая частота нейрокогнитивных расстройств у пациентов после ОВГМ [28, 29].

Отсутствие преимуществ в общей выживаемости, увеличение риска радионекроза и потенциально худшего когнитивного результата в группе комбинированного лечения (радиохирургии и ОВГМ) сделали применение радиохирургии как самостоятельного вида лечения предпочтительным вариантом у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и максимальным диаметром очагов менее 2,5–3,0 см [30].

Для радиорезистентных опухолей до 2,5 см в диаметре, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак, саркома, радиохирургия становится основным лечебным подходом, поскольку применение ОВГМ в лечении таких опухолей имеет низкую эффективность и высокую нейротоксичность [31].

Становится более определенной роль радиохирургии в лечении пациентов с 5 и более метастатическими очагами в головном мозге (множественное метастатическое поражение). В проспективном многоцентровом когортном исследовании JLGK0901 показано, что радиохирургия в группах пациентов с 2–4 и 5–10 МГМ обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости. Тем не менее у пациентов с 5–10 МГМ отмечено увеличение числа случаев развития новых (дистантных) МГМ, что определяет необходимость проведения повторного локального лечения [32].

Роль радиохирургии в лечении пациентов с МГМ значительно расширилась в последнее десятилетие. Радиохирургия применяется в самостоятельном варианте лечения, в комбинации с ОВГМ, до или после проведения ОВГМ. Радиохирургия дает высокие показатели локального контроля МГМ, особенно в случае радиорезистентных опухолей (табл. 2).

Несмотря на то что радиохирургия позволяет избежать ухудшения нейрокогнитивных функций, она не влияет на

риск развития новых (дистантных) МГМ, что может потребовать проведения повторного локального лечения (хирургического лечения, радиохирургии, ОБГМ).

Таким образом, СРТ в режиме радиохирургии у пациентов с МГМ целесообразна:

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

Гипофракционирование

СРТ в режиме гипофракционирования имеет некоторые преимущества перед радиохирургией, включающие снижение токсичности лечения, особенно в случае крупных метастазов или тех очагов, которые локализируются в критических структурах мозга, и улучшение локального

контроля за счет увеличения общей суммарной дозы радиации [15, 35].

Результаты ряда исследований показывают эффективность и приемлемую токсичность СРТ в режиме гипофракционирования у пациентов с крупными МГМ (более 2,5 см в диаметре) и/или очагами, расположенными в непосредственной близости от критических структур мозга [36, 37].

Симптоматические метастазы в головной мозг часто имеют крупные размеры. С одной стороны, увеличение размеров МГМ требует увеличения дозы ионизирующего излучения, что приводит к увеличению риска развития постлучевых осложнений, с другой стороны, снижение дозы ниже 20 Гр, по данным M. Shehata [35], приводит к ухудшению локального контроля метастатических очагов. Имеющиеся ретроспективные исследования показали лучшие результаты локального контроля и неврологической токсичности лучевой терапии крупных очагов в режиме гипофракционирования в сравнении с радиохирургическим лечением [38].

Однако проспективные сравнительные исследования СРТ в режиме гипофракционирования и радиохирургии ме-

Таблица 2. Результаты радиохирургического лечения пациентов с МГМ

Исследование	Число пациентов	Число МГМ	Дозы лучевого лечения	Локальный контроль на сроке 12 мес., %	Дистантные метастазы на сроке 12 мес., %	Медиана общей выживаемости, мес.	p
<i>D. Andrews [26]</i>							
ОБГМ	164	1–3	37,5 Гр/3 нед.	71	30	4,9	>0,05
Радиохирургия и ОБГМ	167	1–3	15–24 Гр	82	25	6,5	
<i>H. Aoyama [28]</i>							
Радиохирургия	67	1–4	18–25 Гр	72,5	76,4	8,0	0,42
Радиохирургия и ОБГМ	65	1–4	30 Гр/10 фр.	88,7	46,8	7,5	
<i>A. Muacevic [33]</i>							
Операция и ОБГМ	33	<2см в диаметре	40 Гр/4 нед.	82	н/д	9,5	0,8
Радиохирургия	31		14–27 Гр	96,8	н/д	10,3	
<i>T. Serizawa [34]</i>							
Радиохирургия	778	1–3	13,5–30,0	77,9– 98,4	45,7	26,4 (RPA-1) 8,4 (RPA-2) 3,6 (RPA-3)	<0,01
<i>M. Kocher [21]</i>							
Радиохирургия и ОБГМ	99	1–3	20 Гр	81	48	10,9	>0,05
Операция и ОБГМ	81	1–3	30 Гр/10 фр	73	42		
Радиохирургия	100	1–3	20 Гр	69	33		
Операция	79	1–3		41	23		
<i>M. Yamamoto [32]</i>							
Радиохирургия	455	1	15– 24 Гр	87,3	36,7	13,9	0,0004
	531	2–4		93	54,5	10,8	0,78
	208	5–10		93,5	63,8	10,8	
<i>A.B. Golanov [24]</i>							
Радиохирургия	124	1	15– 24 Гр	79,3	30,0	16,9	<0,0001
	207	2–4		65,0	53,0	10,5	
	251	>5		62,8	79,1	6,6	

тастатических очагов, потенциально пригодных для проведения радиохирургии, не показали очевидных преимуществ гипофракционирования.

В исследовании Н. Аоуата [39] изучались эффективность и токсичность СРТ в режиме гипофракционирования. Локальный контроль метастатических очагов составил 85, 81 и 69% на сроке 6, 12 и 24 мес. соответственно. Фактором прогноза высокого риска локального рецидива был объем очага более 3 см³.

В 2014 г. М. Ammirati [40] опубликовал результаты II фазы проспективного исследования СРТ в режиме гипофракционирования симптоматических метастазов, с использованием режима 30 Гр за 5 фракций. Исследование подтвердило приемлемую токсичность и эффективность этого режима радиотерапии.

Таким образом, СРТ в режиме гипофракционирования у пациентов с МГМ целесообразна:

- при наличии крупных (более 2,5 см в диаметре) метастатических очагов без проявлений масс-эффекта, гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии и при наличии противопоказаний к хирургическому лечению;
- после хирургического лечения крупного МГМ с целью облучения ложа удаленного МГМ для снижения риска локального рецидива;
- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОВГМ, хирургического лечения или радиохирургии;
- при наличии очагов, расположенных в функционально значимых и критических зонах мозга (центральные извилины, ствол мозга, хиазма и пр.).

Таргетная терапия

За некоторыми исключениями МГМ малочувствительны к проведению системной химиотерапии [41]. Однако таргетная терапия показала определенную эффективность в отношении МГМ с наличием специфических генетических мутаций. Одним из таких примеров является немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующей EGFR мутации [42].

Частота регрессии метастатических очагов после терапии ингибиторами тирозинкиназы была у 10–38%, с медианой сохранения эффекта от 9 до 13,5 мес. [43].

В случае Her2-положительного рака молочной железы в исследовании III фазы показано снижение частоты развития МГМ в группе терапии лапатинибом и капецитабином в сравнении с монотерапией капецитабином (4% против 13% соответственно, $p=0,045$) [44].

В последние годы прогресс в области иммунотерапии обеспечил большие терапевтические возможности для больных меланомой. Применение ипилимумаба, который блокирует рецепторы цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулирует Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ, позволяет достичь интракраниального контроля у 24% пациентов с бессимптомными и у 10% с симптоматическими метастазами меланомы в головной мозг без существенных побочных эффектов [45].

Проведение терапии дабрафенибом и вемурафенибом у больных с МГМ BRAF-мутированной меланомы обеспечивает интракраниальный контроль у 30–39% пациентов [46].

До сих пор существует мало данных об эффективности таргетной терапии у пациентов с МГМ рака почки. Имею-

щиеся серии ретроспективных исследований показали безопасность таргетной терапии, а также увеличение выживаемости за счет продолжения таргетной терапии после локального лечения [47].

Имелись первоначальные опасения относительно применения ингибитора эндотелиального фактора роста (бевацизумаба) у пациентов с МГМ из-за повышенного риска интракраниальных кровоизлияний, но в дальнейшем была доказана его безопасность [48].

Небольшие перспективные исследования бевацизумаба в сочетании с другими лекарственными препаратами продемонстрировали его активность при МГМ рака молочной железы [49], немелкоклеточного рака легких [50], меланомы [51].

Бевацизумаб является перспективным средством для лечения радионекрозов после СРТ. Опубликованные данные показывают высокую частоту рентгенографической (97%) и клинической (79%) регрессии проявлений радионекроза [52]. Хотя в настоящее время эффективность таргетной терапии остается скромной, имеющиеся результаты являются обнадеживающими.

Системное лечение у больных с МГМ целесообразно:

- у всех больных с первично выявленными МГМ для контроля экстракраниальной болезни с целью профилактики развития новых (дистантных) МГМ;
- при выявлении МГМ у больных в процессе химиотерапии. В этой клинической ситуации химиотерапия продолжается для оценки чувствительности МГМ к проводимому лечению;
- при наличии молекулярно-генетических изменений, определяющих возможность проведения таргетной терапии;
- при невозможности проведения других вариантов лечения и наличии резервов системного лечения.

Симптоматическое лечение больных с МГМ целесообразно:

- у больных с низким функциональным статусом (индекс Карновского <70, RPA 3 класса, GPA 0–1 балл), не связанным с неврологической симптоматикой;
- при наличии экстракраниальной прогрессии болезни и отсутствии резервов системного лечения.

Заключение

Лечение больных с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода, когда рекомендации по лечению (хирургия, ОВГМ, радиохирургия и системная терапия) основываются на клинических факторах пациента (функциональный статус, возраст, интракраниальная и экстракраниальная распространенность болезни) и генетических изменениях в опухоли. Персонализированные подходы в лечении пациентов с МГМ являются оптимальными и улучшают результаты лечения. Подбор пациентов, основанный на имеющихся молекулярно-генетических изменениях, и создание таргетных и иммунотерапевтических препаратов будут способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения пациентов с метастазами в головной мозг. ОВГМ сохраняет важное место в лечении этого заболевания, но его применение и роль в настоящее время пересматриваются.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>