

К.В. Коваль, А.С. Токарев, А.А. Каниболоцкий, О.Л. Евдокимова, А.А. Гринь

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗА АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ РАДИОХИРУРГИИ НА АППАРАТЕ «ГАММА-НОЖ». ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва

Контактное лицо: Константин Владимирович Коваль, e-mail: KovalKV@sklif.mos.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Выявить и описать морфологические изменения в ткани метастаза аденокарциномы легкого в головной мозг после предоперационного радиохирургического облучения на аппарате «Гамма-нож».

Материал и методы: Проанализирован случай неoadьювантной стереотаксической радиохирουργии на аппарате Leksell Gamma Knife Icon, выполненной пациентке 63 лет с множественным метастатическим поражением головного мозга и наличием крупного метастаза аденокарциномы легкого в правой лобной доле. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились на материале, полученном в результате последующего микрохирургического удаления метастаза в правой лобной доле. Анализ отсканированных изображений производили с применением программы NDP.view2 программного обеспечения Image Viewing software (© Hamamatsu Photonics K.K.).

Результаты: При гистологическом и ИГХ-исследовании верифицирован метастаз аденокарциномы легкого в головном мозге (TTF-I+, ROS-), с морфологическими характеристиками в виде коагуляционного некроза, васкулопатии, наличия измененных кровеносных сосудов с повреждением эндотелия, присутствия пораженных клеток с пикнотизированными ядрами, островков коагуляционного некроза с сохранными участками аденокарциномы. Несмотря на описательные характеристики ранних постлучевых изменений, вызванных, очевидно, радиохирургическим воздействием, конкретный механизм постлучевых реакций, происходящих в церебральных метастазах, еще предстоит понять, в том числе с проведением серии наблюдений, в частности, с последующим анализом ультрамикроскопических находок, полученных при электронной микроскопии.

Ключевые слова: внутримозговые метастазы, неoadьювантная радиохирουργия, стереотаксическая радиохирουργия, иммуногистохимия, молекулярно-генетическое исследование, гамма-нож

Для цитирования: Коваль К.В., Токарев А.С., Каниболоцкий А.А., Евдокимова О.Л., Гринь А.А. Патоморфологические изменения клеточных структур церебрального метастаза аденокарциномы легкого после неoadьювантной радиохирουργии на аппарате «Гамма-нож». Описание клинического случая // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 90–98. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-90-98

K.V. Koval, A.S. Tokarev, A.A. Kanibolotskiy, O.L. Evdokimova, A.A. Grin

Pathomorphological Changes in Cell Structures of Cerebral Metastasis of Lung Adenocarcinoma after Neoadjuvant Gamma Knife Radiosurgery. A Case Report

N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid, Moscow, Russia

Contact person: K.V. Koval, e-mail: KovalKV@sklif.mos.ru

ABSTRACT

Purpose: To identify and describe morphological changes in the cells of lung adenocarcinoma metastasis to the brain after preoperative (neoadjuvant) Gamma Knife radiosurgery.

Material and methods: A 63-year-old female patient with brain metastases of lung adenocarcinoma including large metastasis in the right frontal lobe. Neoadjuvant stereotactic radiosurgery was performed by Leksell Gamma Knife Icon. Histological and immunohistochemical studies were performed after microsurgical removal of the metastasis in the right frontal lobe. The analysis of scanned images was performed using the NDP.view2 program of the Image Viewing software (© Hamamatsu Photonics K.K.).

Results: The result of histological and immunohistochemical studies is TTF-I+, ROS- lung adenocarcinoma. The most significant changes were coagulation necrosis, vasculopathy, altered blood vessels with endothelial damage, affected cells with pyknotic nuclei, and islets of coagulation necrosis with cells of adenocarcinoma. Despite the descriptive characteristics of early post-radiation changes, apparently caused by radiosurgical exposure, the specific mechanism of post-radiation reactions occurring in malignant cells of cerebral metastases remains to be understood. It is necessary to include the series of cases, in particular, with subsequent analysis of ultramicroscopic findings obtained by electron microscopy.

Keywords: cerebral metastases, neoadjuvant radiosurgery, stereotactic radiosurgery, immunohistochemistry, molecular genetic testing, gamma knife

For citation: Koval KV, Tokarev AS, Kanibolotskiy AA, Evdokimova OL, Grin AA. Pathomorphological Changes in Cell Structures of Cerebral Metastasis of Lung Adenocarcinoma after Neoadjuvant Gamma Knife Radiosurgery. A Case Report. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):90–98. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-90-98

Введение

Стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» устойчиво показала свою эффективность при лечении внутримозговых метастазов, став неотъемлемым методом, прописанным во многих клинических рекомендациях [1–10]. Согласно данным Leksell Gamma Knife® Society, на сегодняшний день в мировой клинической практике на аппарате Гамма-нож получили лечение уже более 800 тыс. пациентов с внутримозговыми метастазами [11]. Исследования, посвященные морфологическому изучению эффектов радиохирургии внутримозговых метастазов, малочисленны, имеются данные о большей эффективности предоперационной (неoadьювантной) СРХ при облучении внутримозговых метастазов в сравнении с облучением послеоперационной полости. При этом механизм постлучевой реакции вследствие стереотаксической радиохирургии (СРХ), который обеспечивает высокий уровень локального контроля опухолевого роста, изучен недостаточно [12–18].

Согласно текущим рекомендациям, у пациентов с единичными церебральными метастазами предпочтительнее отдается микрохирургическому вмешательству, поскольку существует необходимость элиминации масс-эффекта [1]. Микрохирургическая техника применяется для удаления метастазов более 4 см в диаметре, а также метастазов, расположенных в непосредственной близости к элоквентным структурам [1, 19]. Риск локального рецидива после микрохирургической резекции внутримозговых метастазов может достигать 50 % [20]. По причине высокой частоты рецидивов после хирургической резекции опухоли, National Comprehensive Cancer Network внесло в клинические рекомендации проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде, в этом мнении сходятся и другие авторы [21, 22]. Однако результаты проведенных ретроспективных исследований демонстрируют сложившуюся тенденцию к переходу в сторону стереотаксической радиохирургии вместо облучения всего головного мозга (ОВГМ), в частности, этой проблеме было посвящено рандомизированное исследование Intergroup N107C [19, 26–28].

Стереотаксическая радиохирургия все же иногда применяется в послеоперационном периоде для облучения послеоперационного ложа удаленной опухоли с целью снижения риска локального рецидива. Patchell et al приводят данные о риске локального рецидива с частотой в 46 % в области ранее удаленного посредством микрохирургической техники церебрального метастаза у пациентов с единичным метастатическим поражением, которые не получали после операции лучевое лечение [26]. Aoyama et al приводят данные о частоте рецидивов в 27,5 % в области удаленного метастаза в срок до 12 мес после проведенной стереотаксической радиохирургии без последующей микрохирургии [27].

Согласно данным отечественных специалистов – А.В. Голанова, С.М. Банова – проведение радиохирургии, в сравнении с облучением всего головного мозга, позволяет существенно улучшить показатель локального контроля и увеличить общую выживаемость пациентов с внутримозговыми метастазами [28, 29]. Предоперационная СРХ имеет ряд преимуществ, одним из которых является наличие четко оконтуренного целевого объема опухоли, неизменное кровоснабжение опухоли, повышение уровня абластичности проводимой операции и, как следствие, повышение уровня локального контроля опухолевого роста. Также существующая возможность эскалации дозы облучения тоже может явиться позитивной характеристикой СРХ, поскольку оперативное вмешательство проводится вскоре после облучения. По дан-

ным Ветловой Е.Р. и соавт., применение радиохирургии за 12–24 ч до выполнения хирургического вмешательства сопряжено со снижением постлучевой токсичности и улучшением локального контроля [19].

В исследовании Patel et al сравнивались исходы лечения у 180 пациентов с внутримозговыми метастазами, которым проводилась пред- или послеоперационная стереотаксическая радиохирургия. Выявлены схожие показатели общей выживаемости, однако, в группе пациентов, перенесших стереотаксическое облучение послеоперационной полости, в отличие от пациентов, которым проводилась неoadьювантная СРХ, выше риск развития лептоменингеальной диссеминации в течение ближайших 2 лет (16,6 % против 3,2 %; $p=5,010$) и симптомного радионекроза (16,4 % против 4,9 %) [14].

В исследовании Szeifert et al предпринята попытка изучения гистопатологических изменений и проведение иммуногистохимического исследования в группе пациентов с внутримозговыми метастазами после радиохирургии [13]. Полученные результаты соотносятся с результатами исследований других авторов и характеризуются тремя основными группами изменений – изменением острого типа, подострого типа, хронические и формирующиеся в срок от 1 до 30 мес [12, 13].

Основываясь на результатах тех упомянутых исследований, в которых обозначена большая эффективность предоперационного облучения крупных единичных внутримозговых метастазов, нами изучено клиническое наблюдение пациентки 63 лет, у которой выявлено множественное метастатическое поражение головного мозга с наличием крупного внутримозгового метастаза рака легкого: вначале проведена неoadьювантная СРХ с последующим хирургическим удалением наиболее крупного церебрального метастаза, представлены результаты патоморфологического исследования.

Материал и методы

Пациентка 63 лет с периферическим раком верхней доли правого легкого, осложнившимся метастатическим поражением головного мозга с наличием нескольких внутримозговых очагов (всего 8) и наиболее крупного очага в правой лобной доле размерами 28,5×39×39,5 мм и выраженным перифокальным отеком. Объем метастазов составил от 0,023 см³ до 24,6 см³. Наиболее крупный очаг в правой лобной доле облучен в объеме предоперационного облучения на аппарате Leksell Gamma Knife Icon с поглощенной дозой 12 Гр, с последующим его микрохирургическим удалением на 4-е сут после СРХ, другие внутримозговые метастазы облучены в радиохирургических дозах. Образцы тканей для исследования получены в результате хирургической резекции опухоли, находившейся в пределах радиохирургической мишени с применением безрамной нейронавигации. Резецированные образцы опухоли фиксировали в 10 %-ом растворе нейтрального формалина, с последующей проводкой в вакуумном гистопроцессоре, заливкой в парафиновые блоки, микротомированием. Проводили гистологическое, иммуногистохимическое исследования. Анализ отсканированных изображений гистологических препаратов проводили в офисе программы NDP.view2 программного обеспечения Image Viewing software (© Hamamatsu Photonics K.K.).

Описание клинического случая

Анамнез

Заболевание манифестировало в марте 2022 г. парциальными судорожными приступами в левых конечностях

на фоне стресса и физического переутомления. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной вскоре после проявления клинической симптоматики, выявили признаки единичных кистозно-солидных образований правых теменной и лобной долей, а также левой затылочной доли с перифокальным отеком. При онкопоиске, по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением от 27.04.2022, 30.05.2022 г: в S3-сегменте правого легкого выявлено объемное образование мягкотканной плотности, с четкими неровными контурами, с включениями кальция, с тяжами к плевре, размерами 20×14×12 мм, с увеличением бифуркационных лимфатических узлов. Ввиду нарастания неврологической симптоматики и необходимостью как можно более срочного нейрохирургического вмешательства биопсия новообразования в правом легком не проводилась. В клинической картине заболевания отмечена очаговая симптоматика в виде слабости в левых конечностях, парез 3 балла проксимально и 1 балл дистально в правой руке, 4 балла в левой ноге, эпизоды фокальных тонико-клонических судорог без генерализации.

С указанными жалобами пациентка направлена НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где проведен нейроонкологический консилиум: учитывая размеры метастаза в правой лобной доле (24,6 см³), положительный результат предоперационного облучения по данным мировой литературы и отечественных исследователей, а также необходимость гистологической верификации, принято решение о проведении комбинированного лечения. Первым этапом 27.05.2022 выполнено радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож наиболее крупного метастаза в режиме предоперационного облучения с предписанной дозой (ПД) 12 Гр, оставшихся метастазов – в радиохирургических дозах (ПД 18–24 Гр), (рис. 1). Результат МРТ головного мозга с контрастным усилением от 27.05.2022 (перед СРХ), (рис. 1): супратенториально, в веществе головного мозга определяются многочисленные очаги, активно накапливающие кон-

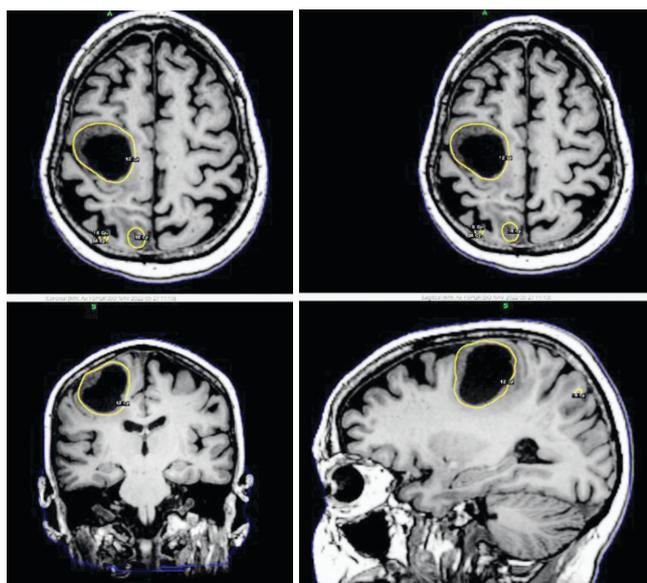


Рис. 1. Планирование радиохирургических мишеней в окне программы Gamma plan, желтый контур – линия изодозы облучения радиохирургической мишени при ПД 12–24 Гр

Fig. 1. Planning of radiosurgical targets in the Gamma plan program. The yellow contour corresponds to the isodose line of the radiosurgical target PD 12–24 Gy

трастный препарат, с четким, ровным контуром, в количестве не менее 8 шт., следующей локализации и размеров: в правой лобной доле, кистозно-солидной структуры, размерами 28,5×39×39,5 мм. В перифокальном веществе отек, толщиной до 8 мм – в правой теменной доле, размерами 20×22,5×23,5 мм, в перифокальном веществе признаки отека, толщиной до 19,5 мм – в правой теменной доле, 2 очага, латеральнее от выше описанного очага, расположенный конвексимально, размерами 4×4,5×5,5 мм, и ниже, парасагиттально, 5×2,5×3,5 мм – в структуре левой верхней лобной извилины, милиарный очаг, размером 1,5×2,5×1,5 мм – в правой лобной доле, 2 очага, диаметром до 4 мм и 4,5×4×4 мм – на границе левой затылочной и височной долей, 17×12,5×13,5 мм. В перифокальном веществе минимальный отек, толщиной до 4,5 мм. Объем метастазов составил от 0,023 см³ до 24,6 см³.

31.05.22 (4-е сут после СРХ) выполнен второй этап нейрохирургического лечения – костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-височной области, удаление внутримозговой опухоли правой лобной доли с использованием нейронавигации под нейрофизиологическим мониторингом. Послеоперационный период протекал без осложнений: по данным послеоперационной компьютерной томографии головного мозга в зоне проведенной операции без осложнений (рис. 2).

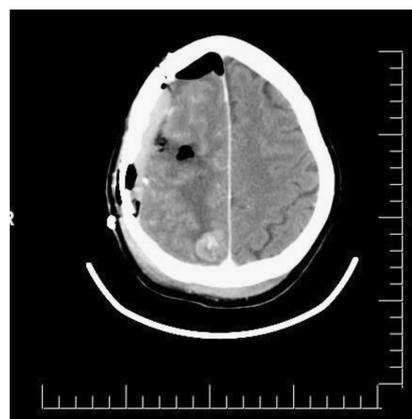


Рис. 2. КТ головного мозга на 1-е сут после операции. Визуализируется послеоперационная полость, практически не контрастируется зона удаленной опухоли, без геморрагических осложнений

Fig. 2. CT brain on the first day after surgery. The postoperative cavity is visualized, the area of the removed tumor is practically not contrasted, without hemorrhagic complications

МРТ головного мозга с контрастным усилением от 09.06.22 (10 сут после операции), (рис. 3): послеоперационные изменения в правой лобной доле с накоплением контрастного препарата по периферии ложа удаленной опухоли. Многочисленные патологические образования головного мозга суб- и супратенториальной локализации, в сравнении с предыдущим исследованием отмечается уменьшение некоторых ранее облученных очагов.

На рис. 4 приведена собирательная таблица, отражающая основные характеристики внутримозговых метастазов, подвергнутых радиохирургии, и динамику их волюметрических (т.е. объемных) характеристик (выраженных в см³). Представлены данные объема каждого облученного очага на момент СРХ и на 10-е сут после операции по результату топометрической МРТ головного мозга от 09.06.2022 г. На момент выписки из стационара, как следует из таблицы, абсолютно все облученные внутримозговые метастазы демонстрируют признаки уменьшения их объемов, что отражает уже

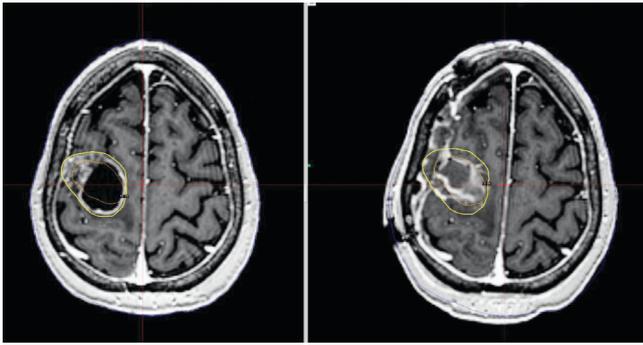


Рис. 3. Данные МРТ головного мозга на момент СРХ (слева) и на 10-е сут после операции (справа) в окне программы Gamma plan. Акцент сделан на область среза наиболее крупного очага в правой лобной доле, проекция желтой линии изодозы в данном случае отражает исходные размеры очага, отмечается сокращение зоны очага патологического накопления контраста, регресс масс-эффекта

Fig. 3. MRI brain at the moment of SRS (left) and on the 10th day after the operation (right) in the Gamma plan program. The emphasis is on the section area of the largest lesion in the right frontal lobe, the projection of the yellow isodose line in this case reflects the initial size of the lesion, a reduction in the zone of the pathological accumulation of contrast is noted, regression of the mass effect

запустившийся процесс регресса облученных очагов. В таблице также приведены сведения о минимальной дозе облучения в точке опухоли, максимальной дозе (в Гр (Gy). TMR 10 (Tissue Maximum Ratio) – алгоритм, по которому производится расчет дозы (данный алгоритм применим при реализации стереотаксической радиохирургии на аппарате Гамма-нож, без учета плотности

Sklifosovsky Radiosurgery Center		Leksell GammaPlan® 11.3.1	
Sklifosovsky Radiosurgery Center Measurements Leksell GammaPlan® 11.3.1	Patient: Sh...va, N. Patient ID:-22 Diagnosis: Metastases - multiple Diagnosis Code: R1802 Print Date: Operator: Evdokimova/Koval/Tokarev		

Name	Volume	Min	Max	Mean	Int.Dose	Comment
1_LPD	24.267 cm³	10.3 Gy	24.1 Gy	16.6±2.8 Gy	403.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
1_LPD_09/06/2022	17.687 cm³	5.3 Gy	24.1 Gy	16.6±3.6 Gy	293.4 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
2_LPD	5.770 cm³	15.8 Gy	36.0 Gy	25.3±4.5 Gy	146.2 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
2_LPD_09/06/2022	3.814 cm³	15.7 Gy	36.0 Gy	27.3±4.2 Gy	104.2 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
3_LPD	0.041 cm³	22.6 Gy	30.1 Gy	27.8±1.4 Gy	1.1 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
3_LPD_09/06/2022	0.045 cm³	15.7 Gy	30.1 Gy	22.5±3.8 Gy	1.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
4_LOS	1.661 cm³	17.4 Gy	33.9 Gy	25.4±3.3 Gy	42.2 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
4_LOS_09/06/2022	1.003 cm³	19.7 Gy	33.9 Gy	26.8±3.1 Gy	26.8 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
5_LFS	0.023 cm³	19.8 Gy	28.6 Gy	26.2±1.6 Gy	0.6 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
5_LFS_09/06/2022	0.040 cm³	14.8 Gy	28.6 Gy	24.4±3.0 Gy	1.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
6_LFS	0.041 cm³	18.9 Gy	27.8 Gy	25.1±1.5 Gy	1.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
6_LFS_09/06/2022	0.034 cm³	16.7 Gy	27.8 Gy	24.3±2.5 Gy	0.8 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
7_LOD	0.045 cm³	21.0 Gy	26.9 Gy	24.7±1.2 Gy	1.1 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
7_LOD_09/06/2022	0.026 cm³	19.9 Gy	26.9 Gy	24.8±1.3 Gy	0.6 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
8_LFS	0.003 cm³	23.8 Gy	26.7 Gy	26.0±0.4 Gy	0.1 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
8_LFS_09/06/2022	0.001 cm³	25.8 Gy	26.7 Gy	26.4±0.2 Gy	0.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10

Рис. 4. Сводная таблица основных характеристик облученных внутримозговых метастазов на момент облучения и по данным топометрической МРТ на 10-е сут после операции (09.06.2022), скриншот окна программы Gamma plan. Абсолютно все облученные внутримозговые метастазы демонстрируют признаки уменьшения их объемов

Fig. 4. Summary table of the main characteristics of irradiated intracerebral metastases at the time of irradiation and according to navigation MRI on the 10th day after surgery (06/09/2022). Screenshot of the Gamma plan program window. Absolutely all irradiated cerebral metastases show signs of a decrease in their volumes

тканей) [30]. Сокращения типа 1_LPD (Lobus Parietalis Dexter), 2_LFS_09/06/2022 (Lobus Frontalis Sinister) – обозначения мишеней с волнометрическими параметрами, используемые в соответствии со стандартизированной номенклатурой, принятой в радиохирургии [31].

В неврологическом статусе пациентки отмечено нарастание (более выраженной) силы в левых конечностях, в целом без отрицательной динамики. Пациентка выписана из стационара с положительной динамикой на 11-е сутки после операции (период пребывания в стационаре: с 30.05.2022 по 10.06.2022). Оценка состояния по шкале Карновского на момент выписки – 80 баллов.

Для выявления генетических мутаций были назначены молекулярно-генетические исследования по назначенным маркерам: определение мутаций в 18, 19, 20, 21 экзонах гена EGFR, определение мутаций в 15 экзоне гена BRAF. При исследовании полученного образца ДНК не выявлено активирующих мутаций в 18, 19, 20 и 21 экзонах гена EGFR, ассоциирующихся с высокой чувствительностью к терапии таргетными препаратами. При исследовании полученного образца ДНК не выявлено активирующих мутаций в 15 экзоне гена BRAF, ROS-.

Результаты

В изготовленных гистологических препаратах обнаружены фрагменты ткани головного мозга с ростом злокачественного новообразования, представленного участками солидного роста, с крибриформными структурами, построенными из атипичных эпителиальных клеток с выраженным ядерным полиморфизмом, соответствующие метастазу аденокарциномы в головной мозг, с учетом клинических данных, наиболее вероятно – метастазу аденокарциномы легкого (рис. 5–17).

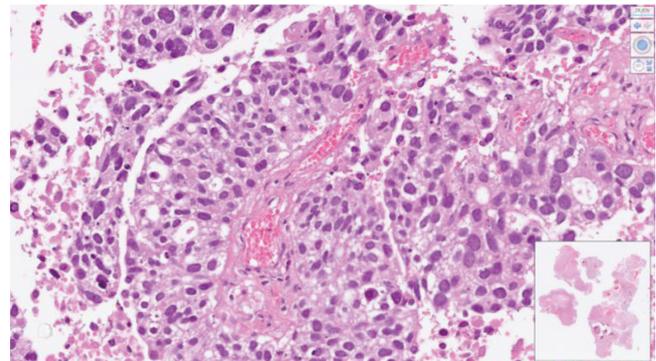


Рис. 5. Ткань удаленного метастаза после облучения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400

Fig. 5. Tissue of the removed metastasis after irradiation. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×400

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) выявлена экспрессия TTF-1, отсутствие экспрессии PD-L1 (TS <1 % опухолевых клеток), опухоль ALK-негативная, ROS1-негативная. Таким образом, результаты гистологического и ИГХ-исследований свидетельствуют о метастазе аденокарциномы легкого в головной мозг.

На рис. 6, 8 представлены результаты ИГХ-исследования. Так, в результате ИГХ-исследования на TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) выявлена выраженная диффузная ядерная экспрессия в опухолевых клетках, что позволяет сделать вывод о природе источника метастаза – метастаз аденокарциномы легкого, TTF-1 позитивной, в головной мозг (рис. 6).

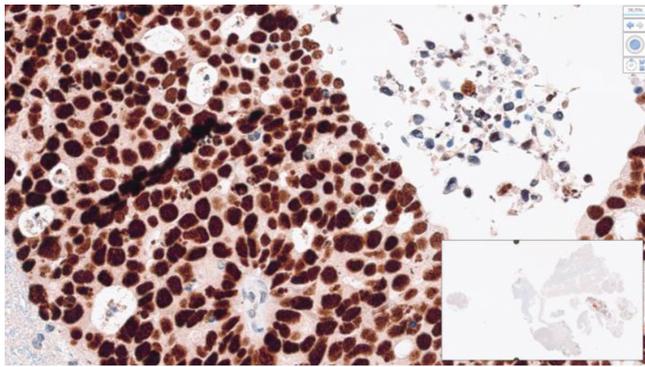


Рис. 6. ИГХ -исследование на TTF-1. Визуализируется выраженная ядерная экспрессия во всех клетках. Увеличение $\times 400$

Fig. 6. IHC study of TTF-1. Strong nuclear expression is visualized in all cells. Magnification $\times 400$

Метастатическую природу образования в мозге подтверждает и выраженный периваскулярный характер злокачественного роста с фибриноидным некрозом сосудистой стенки (рис. 7).

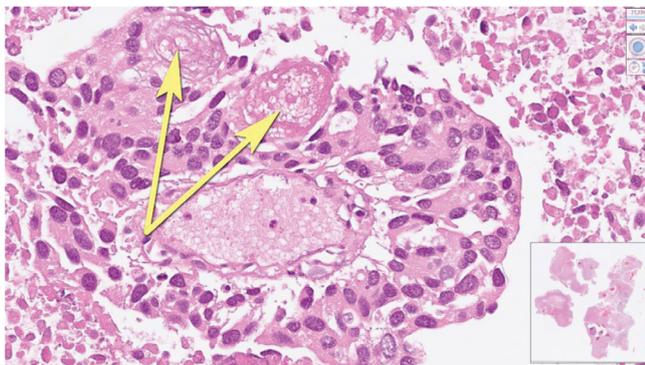


Рис. 7. Ткань удаленного метастаза после облучения. Периваскулярный характер роста. Фибриноидный некроз стенки (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 7. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Perivascular growth pattern. Fibrinoid necrosis of the wall (indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

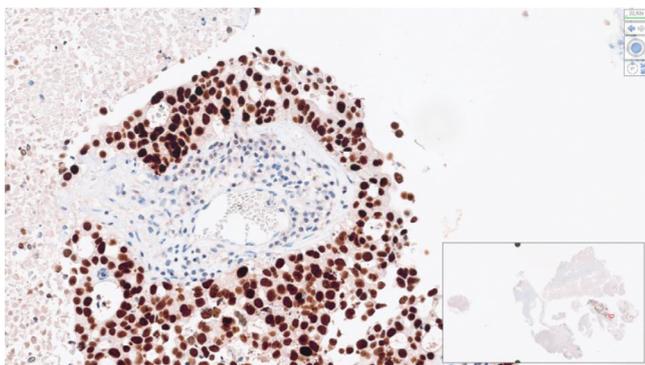


Рис. 8. Периваскулярный характер злокачественного роста (с TTF-1 ядерной экспрессией)

Fig. 8. Perivascular nature of malignant growth (with TTF-1 nuclear expression)

Морфологические особенности изменений в облученной ткани метастаза после радиохирургии были представлены, в основном, гистологическими реакциями острого и подострого типов, что ранее описано в работах Szeifert et al, (рис. 5–17) [13].

Острые изменения в облученной ткани метастаза

Острые изменения в облученной ткани метастаза характеризовались резко выраженными некротическими изменениями, а зона коагуляционного некроза имела четкие границы, которые соответствовали объему, находившемуся в пределах 50 %-ой линии изодозы (сопоставление данных границ произведено методом интраоперационной безрамной нейронавигации). В центральной зоне резецированной ткани метастаза преобладали бесструктурные гомогенные эозинофильные массы с включением остаточных элементов опухолевой ткани (рис. 9–10).

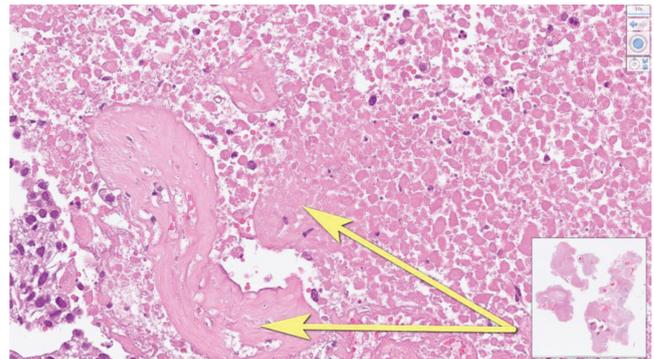


Рис. 9. Ткань удаленного метастаза после облучения. Коагуляционный некроз (указано стрелками), участок опухолевой ткани на периферии. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 9. Tissue of the removed metastasis after irradiation. Coagulation necrosis (indicated by arrows), a section of tumor tissue on the periphery. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

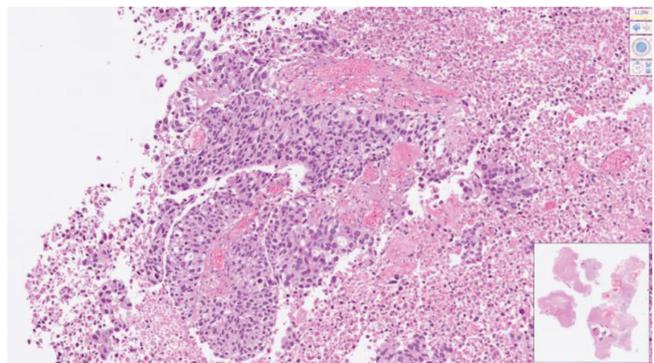


Рис. 10. Ткань удаленного метастаза после облучения. Участки опухолевой ткани в зоне некроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 10. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Areas of tumor tissue in the necrosis zone. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

Изменения подострого типа

Изменения подострого типа характеризовались наличием зоны иммунного ответа на периферии некроза, представленной, в основном, макрофагами с выраженной фагоцитарной активностью (рис. 11).

Морфологические изменения сосудов

При изучении различных участков ткани облученного метастаза внимание исследователей привлекают изменения кровеносных сосудов, представленные многочисленными сосудами с облитерированными просветами за счет выраженного утолщения стенок, с признаками гипертрофии мышечного слоя, а также инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками по типу

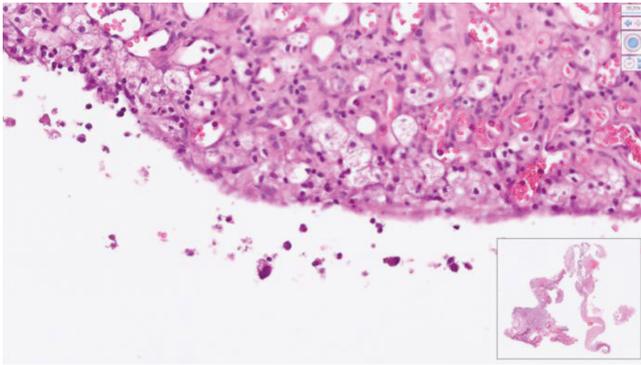


Рис. 11. Ткань удаленного метастаза после облучения. Многочисленные макрофаги по периферии зоны некроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 11. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Numerous macrophages at the periphery of the necrosis zone. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

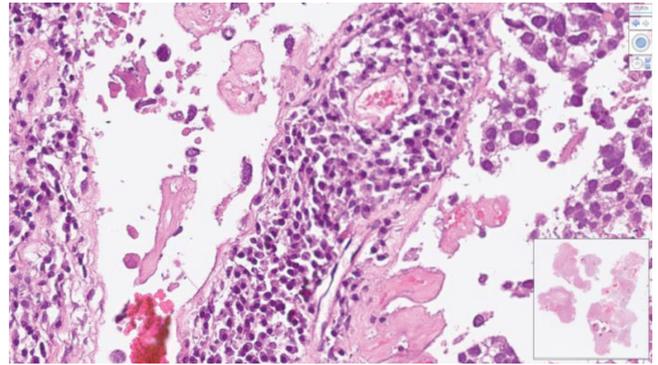


Рис. 14. Ткань удаленного метастаза после облучения. Стенка сосуда с лимфоплазматической инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 14. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Vessel wall with lymphoplasmacytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

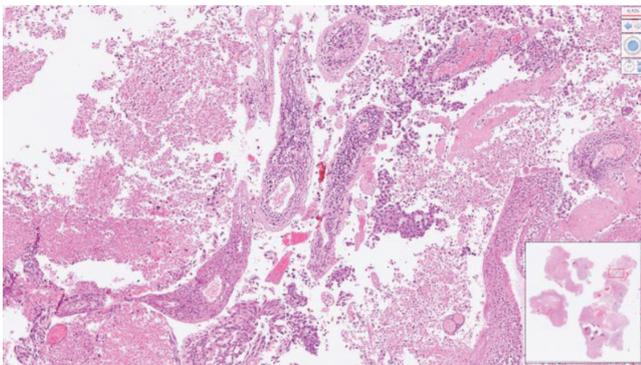


Рис. 12. Ткань облученного метастаза. Сосуды с облитерацией просвета и воспалительной инфильтрацией стенок. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

Fig. 12. Irradiated metastasis tissue. Vessels with lumen obliteration and inflammatory infiltration of the walls. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$

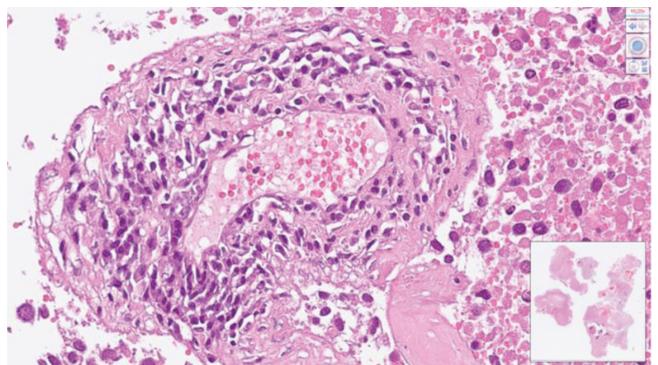


Рис. 15. Ткань удаленного метастаза после облучения. Стенка сосуда с лимфоплазматической инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 15. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Vessel wall with lymphoplasmacytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

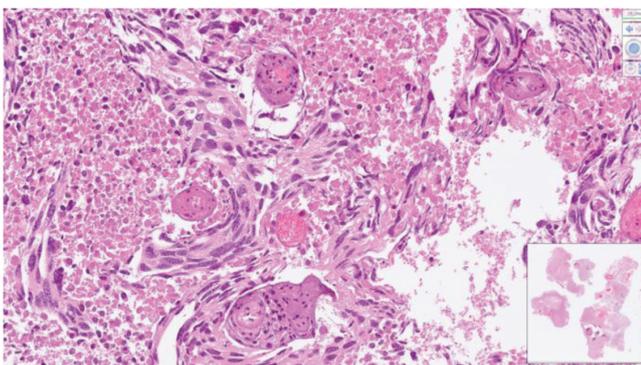


Рис. 13. Изменения сосудов, похожие на последствия электроволнового повреждения при интраоперационной коагуляции тканей. Увеличение $\times 50$

Fig. 13. Changes in vessels similar to the consequences of electric wave damage during intraoperative tissue coagulation. Magnification $\times 50$

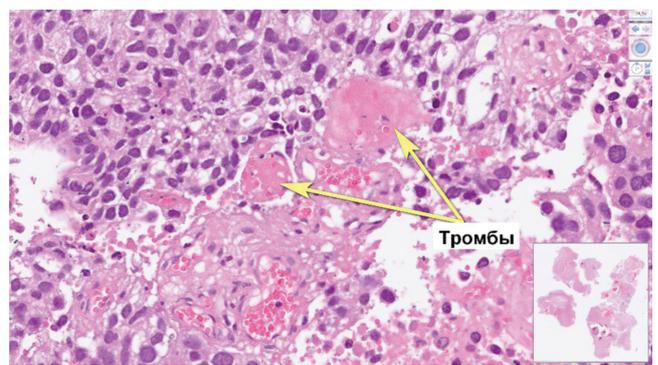


Рис. 16. Ткань удаленного метастаза после облучения. Просветы сосудов с фибриновыми тромбами (отмечены стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 16. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Lumens of vessels with fibrin thrombi (marked with arrows). Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

вакулита (рис. 12–15). Местами картина напоминает изменения сосудов, которые нередко наблюдаются при электроволновом повреждении, являющегося следствием интраоперационной коагуляции тканей (рис. 13).

Таким образом, при изучении гистологической картины в представленных препаратах отмечается гетерогенная группа изменений в сосудах, наступивших при радиохирургическом воздействии. Стоит отметить, что подобные изменения в контрольных образцах тканей, согласно данным исследования Szeifert et al, не наблюдались [12, 13].

Необходимо включение большего количества образцов наблюдений и подробное их описание, а более подробно изменения, происходящие в клетках облученных метастазов, возможно будет объяснить с позиции применения ультраструктурных исследований с использованием электронной микроскопии.

Обсуждение

Метастатическое поражение головного мозга является наиболее частой из всех встречающихся нозо-

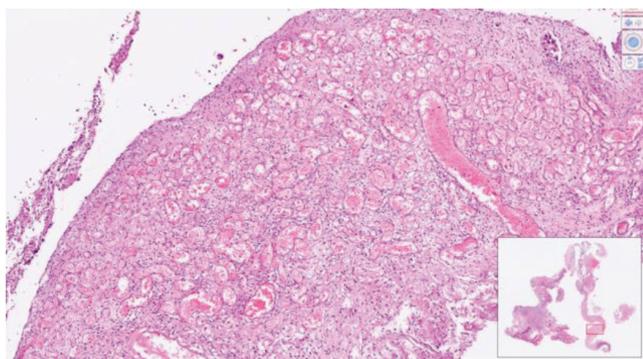


Рис. 17. Очаговая микроваскулярная пролиферация с многочисленными незрелыми капиллярами, увеличение $\times 100$

Fig. 17. Focal microvascular proliferation with numerous immature capillaries, magnification $\times 100$

логических форм внутримозговых опухолей, та же закономерность прослеживается и в когорте пациентов, проходящих радиохирургическое лечение. В связи с распространением метода своевременной диагностики (магнитно-резонансная томография головного мозга), маршрутизацией онкологических пациентов, а также с высокой эффективностью проводимого радиохирургического лечения внутримозговых метастазов, в поле зрения нейрохирургов попадает все меньше пациентов, которым необходимо транскраниальное вмешательство. Поэтому, по нашему мнению, так немного известно о патоморфологических механизмах радиохирургического эффекта для злокачественных новообразований, чем и объясняется скудность описанных в литературе данных.

Стоит помнить, что хирургическое лечение может быть показано пациентам, находящимся в приемлемом функциональном статусе, и обычно проводится для солитарных и хирургически доступных очагов. Поэтому, учитывая, что пациенты с внутримозговыми метастазами часто находятся в неудовлетворительном общем состоянии здоровья, а также потому, что метастазы часто бывают множественными, в ряде случаев радиохирurgia часто является предпочтительным вариантом. Кроме того, поскольку метастазы обычно хорошо отграничены, они являются оптимальной радиохирургической мишенью. В ряде публикаций продемонстрировано, что радиохирurgia является эффективным методом для лечения метастазов в головной мозг с различными гистологическими подтипами, а также и при множественных метастазах и рецидивах [1–10, 12, 32, 33].

Одним из известных свойств, приписываемым ионизирующему излучению, является повреждение ДНК в клетках с активным митотическим процессом. Наблюдаемые в нашем случае изменения в зоне радиохирургического воздействия вполне могут укладываться в эту картину [34, 35]. Относительно реакции и повреждения сосудов в ткани метастазов после облучения стоит упомянуть о том, что клетки эндотелия капилляров являются одними из самых радиационно-уязвимых элементов [36–38]. Кроме того, ионизирующее излучение повреждает фибринолитическую активность ферментных систем и инициирует иммунный ответ, который в свою очередь может проявиться в виде аутоиммунного васкулита [12, 37].

Эффект радиохирургии реализуется несколькими механизмами. Во-первых, инициируется коагуляционный некроз и повреждение сосудов в опухолевой ткани. Во-вторых, повышается уровень апоптоза в клетках злокачественной опухоли. Однако для понимания патологических, патофизиологических, и радиобиологических механизмов достоверных данных и исследований недостаточно [12, 37, 38].

Иные механизмы повреждений и изменений включают в себя микрокровоизлияния, кальцификацию, фиброз, кистозную трансформацию. Микроваскулярная пролиферация в фокусах некрозов в их микроокружении описана в некоторых исследованиях [12, 27].

Прямое повреждение клеток может быть обусловлено повреждением самой ДНК посредством ионизирующего излучения, что в результате приводит к гибели клеток в начале следующего клеточного цикла – апоптозу. Именно это объясняет тот факт, что быстро пролиферирующие опухоли с высокой митотической активностью, к которым относятся метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, наиболее рано реагируют на облучение, в отличие от медленно растущих доброкачественных опухолей с низкой митотической активностью. Новообразования без пролиферативной активности, такие как артериовенозные мальформации, реагируют на облучение с еще более длительной задержкой. По мнению Szeifert, «сосудистые эффекты» радиохирургии проявляются за счет модификации стенки сосуда. Радиохирургические дозы обычно не влияют на нормальные сосуды головного мозга [39–41]. Однако сосуды опухолей или сосудистых мальформаций обладают относительно чувствительностью к радиации по сравнению с нормальными окружающими или питающими артериями [40–45].

Патофизиологический механизм, инициируемый вскоре после радиохирургического воздействия, вызывает воспалительную реакцию в ткани метастазов, при этом воздействие происходит сразу на несколько радиационно-уязвимых звеньев, таких как сами опухолевые клетки и эндотелий сосудов. Ионизирующее излучение может повреждать гематоэнцефалический барьер, способный пропускать клеточные элементы в кровь, в особенности лейкоциты, которые проникают сквозь стенку сосуда и инфильтрируют окружающую опухоль мозговую ткань. Возможно, роль макрофагов заключается в элиминации некротизированных фрагментов тканей и ограничении зоны воспалительной реакции, вызванной сфокусированным облучением. Альтернативным потенциальным механизмом может быть прямое стимулирующее действие облучения на иммунологические системы, которое, например, наблюдается после облучения АВМ [16, 46–47].

Заключение

Хотя достоверные признаки причинно-следственной связи в настоящей работе не установлены, но довольно быстрая воспалительная реакция, выраженная массивная васкулопатия, которые наблюдались в тканевых фрагментах, заставляют рассматривать их как ранние постлучевые эффекты, связанные именно с радиохирургией. Стоит отметить, что описанные в настоящей работе изменения возникали преимущественно в срок до 1 недели в рамках предоперационного облучения. Возможно, эти механизмы и связаны с большей эффективностью неoadьювантной СРХ в сравнении с послеоперационным облучением крупных внутримозговых метастазов. В приведенных в нашем исследовании необратимых изменениях ткани метастаза, опухолевых сосудах, реализуется абластический эффект, что, по нашему мнению, может объяснять лучший эффект неoadьювантной СРХ в сравнении с облучением послеоперационной полости.

Предполагаем, что углубленная и систематизированная информация, способная более детально объяснить тонкие и ультраструктурные механизмы, лежащие в основе опухолевого ответа на радиохирургию, может быть получена при дальнейших исследованиях, в частности, при использовании данных электронной микроскопии, что найдет отражение в наших последующих работах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек: Клинические рекомендации. М., 2020. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/534_2 (Дата обращения 19.11.2024) [Secondary Malignant Neoplasm of the Brain and Meninges: Clinical Guidelines. Moscow Publ., 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/534_2 (Accessed 11/19/2024) (In Russ.)].
2. Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б., Бекашев А.Х., Ветлова Е.Р., Дургарян А.А. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018. Т.1. №3. С.75-84 [Banov S.M., Golanov A.V., Dolgushin M.B., Bekyashev A.Kh., Vetlova Ye.R., Durgaryan A.A. Metastatic Brain Damage: Current Clinical Guidelines. *Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Oncology Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2018;1;3:75-84 (In Russ.)]. doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-75-84.
3. Chao S.T., De Salles A., Hayashi M., Levivier M., Ma L., Martinez R., Paddick I., Régis J., Ryu S., Slotman B.J., Sahgal A. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2018;83;3:345-353. doi: 10.1093/neuros/nyx522. PMID: 29126142.
4. Grishchuk D., Dimitriadis A., Sahgal A., De Salles A., Fariselli L., Kotecha R., Levivier M., Ma L., Pollock B.E., Régis J., Sheehan J., Suh J., Yomo S., Paddick I. ISRS Technical Guidelines for Stereotactic Radiosurgery: Treatment of Small Brain Metastases (≤ 1 cm in Diameter). *Pract Radiat Oncol*. 2023;13;3:183-194. doi: 10.1016/j.prro.2022.10.013. PMID: 36435388.
5. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D., O'Neill K., Beaney R. Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40;1:48-59. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002. PMID: 23810288.
6. Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B., Combs S.E., Kinshult S., Kros J.M., Marosi C., Metellus P., Radbruch A., Villa Freixa S.S., Brada M., Carapella C.M., Preusser M., Le Rhun E., Rudà R., Tonn J.C., Weber D.C., Weller M. Diagnosis and Treatment of Brain Metastases from Solid Tumors: Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19;2:162-174. doi: 10.1093/neuonc/now241. PMID: 28391295.
7. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A., Higuchi Y., Kawagishi J., Yamanaka K., Sato Y., Jokura H., Yomo S., Nagano O., Kenai H., Moriki A., Suzuki S., Kida Y., Iwai Y., Hayashi M., Onishi H., Gondo M., Sato M., Akimitsu T., Kubo K., Kikuchi Y., Shibasaki T., Goto T., Takanashi M., Mori Y., Takakura K., Saeki N., Kunieda E., Aoyama H., Momoshima S., Tsuchiya K. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Multiple Brain Metastases (JLKG0901): a Multi-Institutional Prospective Observational Study. *Lancet Oncol*. 2014;15;4:387-395. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0. PMID: 24621620.
8. Gutschenritter T., Venur V.A., Combs S.E., Vellayappan B., Patel A.P., Foote M., Redmond K.J., Wang T.J.C., Sahgal A., Chao S.T., Suh J.H., Chang E.L., Ellenbogen R.G., Lo S.S. The Judicious Use of Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in the Management of Large Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2020;13;1:70. doi: 10.3390/cancers13010070. PMID: 33383817.
9. Kondziolka D. Current and Novel Practice of Stereotactic Radiosurgery. *J Neurosurg*. 2019;130;6:1789-1798. doi: 10.3171/2019.2.JNS181712. PMID: 31153140.
10. Redmond K.J., De Salles A.A.F., Fariselli L., Levivier M., Ma L., Paddick I., Pollock B.E., Régis J., Sheehan J., Suh J., Yomo S., Sahgal A. Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Metastatic Surgical Cavities: A Critical Review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111;1:68-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.016. PMID: 33891979.
11. Leksell Gamma Knife Society. URL: <https://www.lgksociety.com/home> (Accessed 19.11.2024).
12. Коваль К.В., Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Каниболоцкий А.А., Гринь А.А. Особенности патоморфологических изменений в клетках вторичных внутримозговых новообразований после радиохимирургии при их комбинированном лечении // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2022. №7. С. 497-508 [Koval' K.V., Tokarev A.S., Yevdokimova O.L., Kanibolotskiy A.A., Grin' A.A. Features of Pathomorphological Changes in the Cells of Secondary Intracerebral Neoplasms after Radiosurgery during their Combined Treatment. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neyrokhirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2022;7:497-508 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-01-2207-04.
13. Szeifert G.T., Atteberry D.S., Kondziolka D., Levivier M., Lunsford L.D. Cerebral Metastases Pathology after Radiosurgery: a Multicenter Study. *Cancer*. 2006;106;12:2672-2681. doi: 10.1002/cncr.21946. PMID: 16700040.
14. Patel K.R., Burri S.H., Asher A.L., Crocker I.R., Fraser R.W., Zhang C., Chen Z., Kandula S., Zhong J., Press R.H., Olson J.J., Oyesiku N.M., Wait S.D., Curran W.J., Shu H.K., Prabhu R.S. Comparing Preoperative with Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery*. 2016;79;2:279-285. doi: 10.1227/NEU.0000000000001096. PMID: 26528673.
15. Hirato M., Hirato J., Zama A., Inoue H., Ohye C., Shibazaki T., Andou Y. Radiobiological Effects of Gamma Knife Radiosurgery on Brain Tumors Studied in Autopsy and Surgical Specimens. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66;1:4-16. doi: 10.1159/000099695. PMID: 9032840.
16. Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. The Radiobiology of Radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1999;10;2:157-167. PMID: 10099087.
17. Kamada K., Mastuo T., Tani M., Izumo T., Suzuki Y., Okimoto T., Hayashi N., Hyashi K., Shibata S. Effects of Stereotactic Radiosurgery on Metastatic Brain Tumors of Various Histopathologies. *Neuropathology*. 2001;21;4:307-314. doi: 10.1046/j.1440-1789.2001.00404.x. PMID: 11837538.
18. Jain R., Narang J., Sundgren P.M., Hearshen D., Saksena S., Rock J.P., Gutierrez J., Mikkelsen T. Treatment Induced Necrosis Versus Recurrent/Progressing Brain Tumor: Going Beyond the Boundaries of Conventional Morphologic Imaging. *J Neurooncol*. 2010;100;1:17-29. doi: 10.1007/s11060-010-0139-3. PMID: 20179990.
19. Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Банов С.М. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. 2017. Т.81. №6. С. 108-115 [Vetlova Ye.R., Golanov A.V., Banov S.M. Modern Strategy of Combination of Surgical and Radiation Treatment in Patients with Brain Metastases. *Voprosy Neyrokhirurgii imeni N.N.Burdenko* = Issues of Neurosurgery named after N.N.Burdenko. 2017;81;6:108-115 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro2017816108-115.
20. Brennan C., Yang T.J., Hilden P., Zhang Z., Chan K., Yamada Y., Chan T.A., Lymberis S.C., Narayana A., Tabar V., Gutin P.H., Ballangrud A., Lis E., Beal K. A Phase 2 Trial of Stereotactic Radiosurgery Boost after Surgical Resection for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88;1:130-136. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.051. PMID: 24331659.
21. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425> (Accessed 19.11.2024)
22. Prabhu R.S., Patel K.R., Press R.H., Soltys S.G., Brown P.D., Mehta M.P., Asher A.L., Burri S.H. Preoperative vs Postoperative Radiosurgery for Resected Brain Metastases: a Review. *Neurosurgery*. 2019;84;1:19-29. doi: 10.1093/neuros/nyy146. PMID: 29771381.
23. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H., Anderson S.K., Carrero X.W., Whitton A.C., Greenspoon J., Parney I.F., Laack N.N.I., Ashman J.B., Bahary J.P., Hadjipanayis C.G., Urbanic J.J., Barker F.G. 2nd, Farace E., Khuntia D., Giannini C., Buckner J.C., Galanis E., Roberge D. Postoperative Stereotactic Radiosurgery Compared with Whole Brain Radiotherapy for Resected Metastatic Brain Disease (NCCTG N107C/CEC-3): a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2017;18;8:1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2. PMID: 28687377.
24. Hatiboglu M.A., Kocyigit A., Guler E.M., Nalli A., Akdur K., Sakarcan A., Ozek E., Uysal O., Mayadagli A. Gamma Knife Radiosurgery Compared to Whole Brain Radiation Therapy Enhances Immunity Via Immunoregulatory Molecules in Patients with Metastatic Brain Tumours. *Br J Neurosurg*. 2020;34;6:604-610. doi: 10.1080/02688697.2019.1642445. PMID: 31317782.
25. Cleary R.K., Meshman J., Dewan M., Du L., Cmelak A.J., Luo G., Morales-Paliza M., Weaver K., Thompson R., Chambless L.B., Attia A. Postoperative Fractionated Stereotactic Radiosurgery to the Tumor Bed for Surgically Resected Brain Metastases. *Cureus*. 2017;9;5:e1279. doi: 10.7759/cureus.1279. PMID: 28656127.
26. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Dempsey R.J., Mohiuddin M., Kryscio R.J., Markesbery W.R., Foon K.A., Young B. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain: a Randomized Trial. *JAMA*. 1998;280;17:1485-1489. doi: 10.1001/jama.280.17.1485. PMID: 9809728.
27. Aoyama H., Tago M., Kato N., Toyoda T., Kenjo M., Hirota S., Shioura H., Inomata T., Kunieda E., Hayakawa K., Nakagawa K., Kobashi G., Shirato H. Neurocognitive Function of Patients with Brain Metastasis who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68;5:1388-1395. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.048. PMID: 17674975.
28. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. 2014. №3. С. 137-140 [Golanov A.V., Banov S.M., Il'yalov S.R., Vetlova

- Ye.R., Kostyuchenko V.V. Modern Approaches to Radiation Treatment of Metastatic Brain Lesions. *Zlokachestvennyye Opukholy* = Malignant Tumors. 2014;3:137-140 (In Russ.)). doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-137-140.
29. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Трунин Ю.Ю., Маряшев С.А., Ветлова Е.Р., Осинов И.К., Костюченко В.В., Далечина А.В., Дургарян А.А. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2016. Т.80. №2. С. 35-46 [Golanov A., Banov S., Il'yalov S., Trunin Yu.Yu., Maryashev S.A., Vetlova Ye.R., Osinov I.K., Kostyuchenko V.V., Dalechina A.V., Durgaryan A.A. Radiosurgical Treatment of Brain Metastases. Prognostic Factors of Overall Survival and Intracranial Relapses. *Voprosy Neyrokhirurgii im. N.N.Burdenko* = Issues of Neurosurgery named after N.N.Burdenko. 2016;80;2:35-46 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro201680235-46.
 30. Elekta Instrument AB. The Convolution Algorithm in Leksell Gamma-Plan 10. Technical Report. Article No.018881.01. Stockholm, Elekta, 2010.
 31. Tokarev A.S., Rak V.A., Evdokimova O.L., Stepanov V.N., Koynash G.V., Viktorova O.A., Kistenev A.V. Standardization of Nomenclature of Targets and Critical Structures in Radiosurgery: The Case of a Single Gamma Knife Center. *J Radiosurg SBRT*. 2020;7;1:81-84. PMID: 32802582.
 32. Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Голанов А.В., Банов С.М. Роль лучевой терапии в лечении метастатического поражения головного мозга // Медицинская физика. 2016. №4. С. 108–118 [Vetlova Ye.R., Antipina N.A., Golanov A.V., Banov S.M. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Metastatic Brain Lesions. *Meditsinskaya Fizika* = Medical Physics. 2016;4:108–118 (In Russ.)].
 33. Szeifert G.T., Salmon I., David P., Devriendt D., De Smedt F., Rorive S., Brotchi J., Levivier M. Tumor Control and Growth in a Patient with Two Cerebral Metastases Treated with the Leksell Gamma Knife. Ed. Kondziolka D. 5th International Stereotactic Radiosurgery Society Meeting, Las Vegas, Nev., June 10–13, 2001. Basel, Karger, 2002. Radiosurgery. Vol. 4. Pp.152–161.
 34. Inoue H.K., Kohga H., Hirato M., Nakamura M., Ohye C. Neurobiologic Effects of Radiosurgery: Histologic, Immunohistochemical and Electron-microscopic Studies of a Rat Model. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;63;1-4:280-285. doi: 10.1159/000100324. PMID: 7624647.
 35. Yamada S., Vidal S., Sano T., Horvath E., Kovacs K. Effect of Gamma Knife Radiosurgery on a Pituitary Gonadotroph Adenoma: a Histologic, Immunohistochemical and Electron Microscopic Study. *Pituitary*. 2003;6;1:53-8. doi: 10.1023/a:1026238028623. PMID: 14674725.
 36. Kihlström L., Karlsson B. Imaging Changes after Radiosurgery for Vascular Malformations, Functional Targets and Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 1999;10;2:167–180. PMID: 10099102.
 37. Wolf D., Germano I.M. Radionecrosis: Clinical and Histological Aspects. Ed. Germano I. LINAC and Gamma Knife Radiosurgery. Park Ridge, AANS, 2000. Pp.75–82.
 38. Julow J., Slowik F., Kelemen J., Gorácz I. Late Post-Irradiation Necrosis of the Brain. *Acta Neurochir (Wien)*. 1979;46;1-2:135–150. doi: 10.1007/BF01407687. PMID: 452964.
 39. Szeifert G. Radiosurgery and AVM Histopathology. *J Neurosurg*. 1998;88;2:356–357. doi: 10.3171/jns.1998.88.2.0356. PMID: 9452254.
 40. Szeifert G., Major O., Fazekas I., Nagy Z. Effects of Radiation on Cerebral Vasculature: a Review. *Neurosurgery*. 2001;48;2:452–453. doi: 10.1097/00006123-200102000-00051. PMID: 11220396.
 41. Major O., Szeifert G.T., Radatz M.W., Walton L., Kemeny A.A. Experimental Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery. Vascular Contractility Studies of the Rat Middle Cerebral Artery after Chronic Survival. *Neurol Res*. 2002;24;2:191–198. doi: 10.1179/016164102101199602. PMID: 11877904.
 42. Szeifert G.T., Kemeny A.A., Timperley W.R., Forster D.M. The Potential Role of Myofibroblasts in the Obliteration of Arteriovenous Malformations after Radiosurgery. *Neurosurgery*. 1997;40;1:61-65; Discussion 65-66. doi: 10.1097/00006123-199701000-00013. PMID: 8971825.
 43. Schneider B.F., Eberhard D.A., Steiner L.E. Histopathology of Arteriovenous Malformations after Gamma Knife Radiosurgery. *J Neurosurg*. 1997;87;3:352–357. doi: 10.3171/jns.1997.87.3.0352. PMID: 9285598.
 44. Yamamoto M., Hara M., Ide M., Ono Y., Jimbo M., Saito I. Radiation-Related Adverse Effects Observed on Neuro-Imaging Several Years after Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. *Surg Neurol*. 1998;49;4:385–398. doi: 10.1016/s0090-3019(97)00531-4. PMID: 9537656.
 45. Major O., Kemeny A.A., Forster D.M., Jakubowski J., Morice A.H. In vitro Contractility Studies of the Rat Middle Cerebral Artery after Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66;1:17–28. doi: 10.1159/000099697. PMID: 9032841.
 46. Szeifert G.T., Salmon I., Balériaux D., Brotchi J., Levivier M. Immunohistochemical Analysis of a Cerebral Arteriovenous Malformation Obliterated by Radiosurgery and Presenting with re-Bleeding. *Case Report. Neurol Res*. 2003;25;7:718–721. doi: 10.1179/016164103101202228. PMID: 14579789.
 47. Lippitz B.E., Harris R.A. A Translational Concept of Immuno-Radiobiology. *Radiother Oncol*. 2019;140:116-124. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.001. PMID: 31271996.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. Принята к публикации: 25.03.2025.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.02.2025. Accepted for publication: 25.03.2025.