

**O. N. Goncharuk**

**Clinical and diagnostic value of electroencephalography in case of hemorrhages in the posterior cranial fossa**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Aim.** To determine the role of electroencephalography in case of hemorrhage in posterior cranial fossa for non-invasive monitoring of patients' condition.

**Materials and methods.** The paper is based on the analysis of the survey of 88 patients with hemorrhages in posterior cranial fossa. The patients were on the examination and treatment at neurosurgical clinic of Kyiv City Emergency Hospital. The patients underwent computer tomography, magnetic resonance image, cerebral angiography, ultrasonic Doppler examination. Electroencephalography was part of complex examination of patients with bleeding in the structure of the posterior cranial fossa. In the acute stage of subarachnoid hemorrhage CT was the method of choice.

**Results.** Electroencephalographic characteristics of subarachnoid hemorrhage due to the rupture of arterial aneurysms make it possible to evaluate general condition of the patient. There was found the correlation between the severity of vascular spasm and electroencephalography data, especially the level and the degree of irritation of stem structures. Electroencephalography examination helped to define the severity of the brain damage. The most informative for assessing the severity of the state were the changes of electroencephalography, which indicated the involvement of the structures of the brain stem in the pathological process.

**Key words:** electroencephalography, hemorrhage, vasospasm, vascular malformation, screening, artery.

**Відомості про автора:**

**Гончарук Оксана Миколаївна** - професор кафедри нейрохірургії НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32, тел.: (044) 483-94-07.

**УДК 615.849:616-089:616.831-006-033.2:616.5-006.81-036.82/86-037**

**© А.Б.ГРЯЗОВ, О.В.ЗЕМСКОВА, 2014**

***А.Б.Грязов, О.В.Земскова***

**АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ ПРИ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
НА ЛИНАКЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ  
МЕЛАНОМЫ КОЖИ**

**ГУ "Институт нейрохирургии им. акад.  
А. П. Ромоданова НАМН Украины"**

**Цель.** Ретроспективная оценка эффективности радиохирургического лечения на линейном ускорителе (Линаке) метастазов в головной мозг меланомы кожи и определение прогностических факторов, связанных с медианой выживания.

**Матеріал і методи.** Двадцять дев'ять пацієнтів (42 метастатических очога) с метастазами в головної мозг меланомы кожи прошли стереотаксическую радиохирургию (СРХ) на линейном ускорителе (Линак). У 19 пацієнтів (65,5%) СРХ была проведена, как первичное лечение, у 7 (24,1%) – после предварительного хирургического удаления опухоли и у 6 (20,6%) после предварительного тотального облучения головного мозга (ТОГМ). Средний объем пролеченного метастаза меланомы (ММ) посредством СРХ составил 8,5 см<sup>3</sup>. Средняя предписанная доза облучения составила 16 Гр (диапазон 10–22 Гр). Одно– и мультивариантный анализ тестирования был использован для определения значимых прогностических факторов, влияющих на медиану выживания (МВ).

**Результаты.** Общая медиана выживаемости после СРХ составила 9 месяцев и однолетняя выживаемость составила 25%. Медиана выживаемости от постановки первоначального диагноза меланомы кожи составила 38 месяцев. В одновариантном тестировании индекс Карновски (ИК) в среднем выше чем 90% ( $p < 0,01$ , лог-ранговый критерий), супратенториальная локализация метастазов ( $p < 0,001$ , лог-ранговый критерий), количество метастатических очогаов ( $p < 0,02$ , лог-ранговый критерий) и предшествующая СРХ хирургическая резекция ( $p < 0,003$ , лог-ранговый критерий) были благоприятными факторами для медианы выживания. В мультивариантном регрессивном анализе, наиболее значимыми факторами, связанными с МВ были ИК  $>$  или  $= 90$  ( $p < 0,023$ ), количество метастатических очогаов ( $p < 0,004$ ), супратенториальная локализация ( $p < 0,01$ ), а также предшествующая СРХ хирургическая резекция ( $p < 0,008$ ).

**Выводы.** Радиохирургия является неинвазивным, безопасным и эффективным методом лечения пацієнтів с метастазами в головної мозг меланомы кожи. Индекс Карновски ( $>$  или  $= 90$ ), супратенториальная локализация, количество метастатических очогаов и предшествующая СРХ хирургическая резекция, являются хорошими независимыми прогностическими факторами медианы выживания.

**Ключевые слова:** Линак, стереотаксическая радиохирургия, метастазы меланомы в головної мозг.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Метастазы в головної мозг являются наиболее распространенными внутрочерепными новообразованиями и встречаются у 30% пацієнтів от общего числа больных раком [1, 2]. Меланома является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, метастазирующей в головної мозг у 10–40% пацієнтів [3, 4]. Лечение метастаза меланомы (ММ) в головної мозг может включать хирургическую операции, тотальное облучение головного мозга (ТОГМ), стереотаксическую радиохирургию (СРХ), только СРХ или ТОГМ, или СРХ плюс ТОГМ [5-10]. Несмотря на агрессивное лечение, у большинства пацієнтів наблюдается дальнейшее прогрессирование процесса, что и подчеркивает важность эффективного и безопасного лечения ММ [11-14]. В данной статье мы анализируем собственный опыт радиохирургического лечения метастазов меланомы в головної мозг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С ноября 2010 года по январь 2014 двадцать девять пациентов с диагнозом метастаз меланомы в головной мозг прошли радиохирургическое лечение в отделении радионейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П.Ромоданова НАМН Украины». Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

## Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Возраст (лет)	
Среднее значение	51
Диапазон	32–75
Пол:	
ж	15
м	14
По количеству очагов:	
Солитарные	12 (41.3)
единичные (2–4)	14 (48.2)
Множественные (5–10)	3 (10.3)
Среднее значение	2,6
Диапазон	1–10
Имеющиеся симптомы:	
Слабость	11 (37.9)
Головная боль	8 (27.5)
Нарушение зрения	4 (13.7)
Другие	4 (13.7)
Отсутствовали	5 (17.2)
Наличие внешних метастазов	8 (27.5)
Индекс Карнофски:	
Среднее значение	85
90 и более	18 (62.0)
RTOG RPA Class 1	15 (51.7)
Объем опухоли (см3)	
Среднее значение	8.5
Диапазон	0.223–16.521
Максимальный диаметре	3.1
Среднее значение	1.2
Диапазон	0.5–3.1
Предписанная доза (Гр)	
Среднее значение	16.0
Диапазон	10–22

**Характеристика метастазов.** 52 метастатических очага меланомы были выявлены в головном мозге по данным КТ и МРТ методов исследования. 42 из них были пролечены методом СРХ. У 12 пациентов (41,3%) был диагностирован и пролечен солитарный метастаз, у 14 (48,2%) – единичные (в диапазоне от 2 до 4) и у 3 (10,3%) – множественные метастазы (от 5 до 10 очагов). Средний объем опухоли составил 8,5см3. У 80% пациентов метастазы локализовались супратенториально и только у 20% – субтенториально.

**Процедура СРХ на лінійному ускорителі.** Радиохирургія проводилась на апараті «Трилоджи» («Варион», США). План лічення був розроблений за допомогою використання планувальної системи «BrainLAB» по даним магнітно-резонансної томографії (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ). Для визначення об'єму цілі, до і після введення контрастного посилення, проводилось Т1-взвешене тривимірне тонкосрезне (з товщиною 1мм) багатоплоскостне швидке градієнтне МРТ сканування. Підготувалась індивідуальна термопластическа маска «BrainLAB» (либо ставилась стереотаксическа рамка). Проводилась топоетрическа підготовка на мултиспіральному комп'ютерному томографі (МСКТ) з використанням локалізатора «BrainLAB». Планування осуществлялось на робочій станції «iPlan» з використанням МРТ і МСКТ. Для проведення стереотаксическої радиохирургії виконувались методики IMRT + MLC Dyn Arc. Предписана доза рахувалась исходя з об'єму мішені, з визначенням дозирки на реально покриваемий об'єм опухолі в процентному співвідношенні і визначенням дози на 100% мішені, а також максимальної дози на очаг. Рахунки проводились таким образом, чтобы доза на критическі структури мозку була в межах толерантності.

Все пацієнти були пролічені в амбулаторних умовах і після лічення ушли додому.

**Параметри лічення.** Общі параметри лічення представлені в таблиці 2. Середня предписана доза складала 16Гр (з 10 до 22Гр). В 7 випадках СРХ передшествовала хірургіческа операція, в 6 спостереженнях СРХ проводилась в комбінації з тотальним облученням головного мозку (ТОГМ).

ТОГМ було проведено до СРХ в 6 випадках (20,6%), середня доза складала 30Гр (в діапазоні з 20 до 50Гр). В трьох випадках ТОГМ проводилась за 3 місяці до СРХ, в двох за 2 і в одному за місяць до проведення СРХ. Семи пацієнтам (24,1%) до СРХ була проведена хірургіческа операція по удалення солітарного метастаза меланому. В середньому за 10,5 місяців до проведення СРХ (в діапазоні з 3 до 18 місяців). 9 пацієнтів (31,0%) до проведення СРХ отлучали імунотерапію, 6 пацієнтів (20,6%) – імунотерапію і хіміотерапію і 4 (13,7%) тільки хіміотерапію (temozolamide).

**Последующее спостереження.** Перший контроль по даним МРТ виробився через 1–1,5 місяці після СРХ, другий – через 3 місяці і далі: через 3 місяці в теченні першого року і в теченні другого року і в последующий період МРТ-контроль проводився через 6 місяців, в середньому контроль склав 15,5 місяців (в діапазоні з 3 до 28 місяців).

**Статистический аналіз.** Отсчет виживаемости пацієнтів начинался со дня проведения СРХ і ісчислялся в місяцях. Для аналізу прогностических факторів лічення були выбрані следующие из них: 1) возраст пацієнта 2) пол 3) индекс Карновски 4) наличие/отсутствие экстрацеребральных метастазов 5) одиночные или множественные очаги метастазирования 6) проведение предварительного ТОГМ или хірургіческой резекції 7) проведение

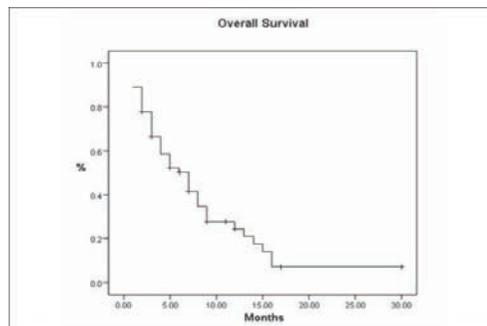
предварительной химиотерапии 8) супратенториальная или субтенториальная локализация метастазов 9) объем метастаза 10) наличие неврологической симптоматики до проведения СРХ. Для подсчета медианы выживаемости был применен метод Каплана-Мейера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

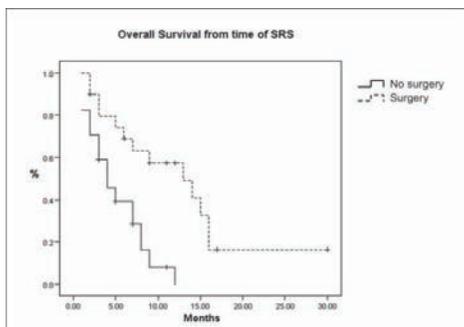
Характеристики пациентов. Общая медиана выживаемости после СРХ составила 9 месяцев, общая актуарная выживаемость составила через 6 и 12 месяцев 50% и 25%, соответственно (рис. 1). Общая выживаемость при СРХ в сочетании с хирургической резекцией и СРХ, как единственном методе лечения составила 13 и 8 месяцев, соответственно (рис. 2). Общая выживаемость в зависимости от числа метастазов, один (солитарный) или 2 и более – 8 и 4 месяца, соответственно (рис. 3). Локальный контроль после СРХ через 6 и 12 месяцев составил 87% и 68%, соответственно (рис. 4). Медиана выживаемости от постановки первоначального диагноза меланомы кожи составила 38 месяцев. Признаков постлучевых (ранних или поздних) осложнений в наших наблюдениях не определялось. Только у одного пациента развился отек через 4 недели после СРХ, который был снят после приема дексаметазона.

Из 29 пациентов на момент обработки статистических данных, 17 пациентов (58,6%) умерли и 12 (41,3%) – живы. Смерть вследствие прогрессирования системного заболевания отмечена у 12 (70,5%) пациентов, 2 (11,7%) пациента умерли по причине прогрессирования неврологической симптоматики и 3 (17,6%) – по неизвестной причине. Полный ответ на облучение был получен при обработке 9 очагов (21,4%), частичный – 21 очагов (50,0%, рис.5), стабильная картина, или увеличение размеров очага наблюдалось в 12 случаях (41,3%, рис.6).

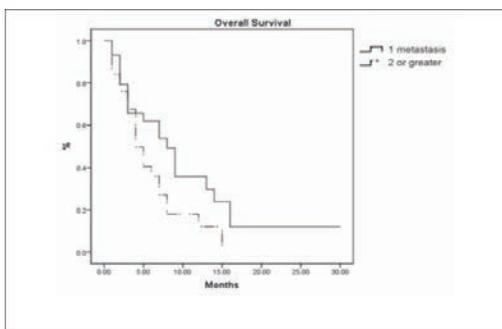
Анализ прогностических факторов медианы выживания и локального контроля роста опухоли после проведенной СРХ основывался на одновариантном и мультивариантном статистических методах тестирования.



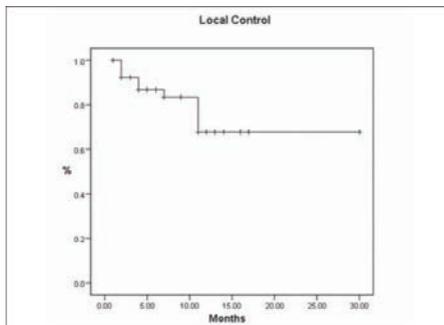
**Рис. 1. Общая выживаемость. Актуарная общая выживаемость через 6 и 12 месяцев, 50% и 25%, соответственно**



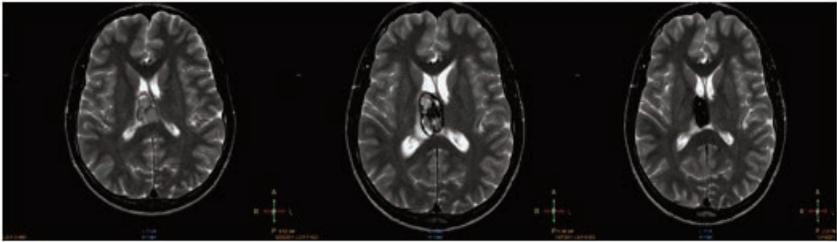
**Рис. 2.** Обща виживаемість при сочетанні СРХ з хірургічною резекцією і проведенні СРХ без хірургії (13 і 8 місяців, відповідно)



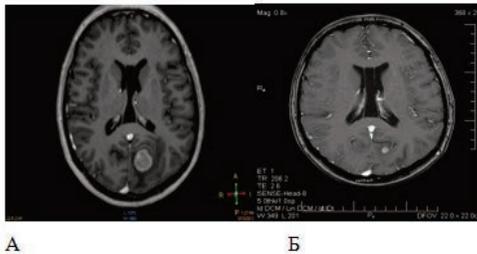
**Рис. 3.** Обща виживаемість при ліченні солітарних і множе- ственных (2 і більше) метастазів (8 і 4 місяця, відповідно)



**Рис. 4.** Локальний контроль після СРХ через 6 і 12 місяців (87% і 68%, відповідно)



**Рис. 5.** Пациент 29 лет. Меланома кожи. МРТ Т2ВИ, до СРХ (А), через 4 (Б) и 7 месяцев (В). Частичный ответ.



**Рис. 6.** Пациент 46 лет. Меланома кожи. МРТ до СРХ (А) и через 6 месяцев (Б)

В одновариантном тестировании индекс Карновски (ИК) в среднем выше чем 90% ( $p < 0,01$ , лог-ранговый критерий), супратенториальная локализация метастазов ( $p < 0,001$ , лог-ранговый критерий), количество метастатических очагов ( $p < 0,02$ , лог-ранговый критерий) и предшествующая СРХ хирургическая резекция ( $p < 0,003$ , лог-ранговый критерий) были благоприятными факторами для медианы выживаемости. В мультивариантном регрессивном анализе, наиболее значимыми факторами, связанными с МВ были ИК  $>$  или  $= 90$  ( $p < 0,023$ ), количество метастатических очагов ( $p < 0,004$ ), супратенториальная локализация ( $p < 0,01$ ), а также предшествующая СРХ хирургическая резекция ( $p < 0,008$ ).

Отсутствие экстракраниальных метастазов, улучшало результаты, но не имело достоверной значимости при одновариантном тестировании, также, как пол пациента, проведение предварительного ТОГМ, иммуно- и химиотерапии не влияли значимо на показатели медианы выживаемости.

Медиана выживаемости у пациентов с индексом Карновски 90 и более составила 10 месяцев, у пациентов менее 90 – 5 месяцев. МВ в подгруппе пациентов с локализацией метастазов супратенториально составила 9,5 месяцев и при субтенториальной локализации – только 4,5 месяца. У пациентов с солитарным метастазом, МВ составила 8 месяцев, с множественным

– 4 місяця. МВ для пацієнтів з предшествующою хірургічною резекцією складала 13 місяців, без такої – 8 місяців.

Метастазування в головній мозг при онкологічних захворюваннях відбувається приблизно у 20 до 40% хворих з цим діагнозом [1, 2]. Меланома є однією з найбільш розповсюджених злоякісних опухоль, метастазуючою в головній мозг у 10–40% пацієнтів [3, 4]. В літературі є повідомлення про ще більш високому рівні метастазування в головній мозг меланоми, у 55–75% у пацієнтів [3, 4].

В відміння від багатьох злоякісних опухоль, при яких можливий ефективний контроль первинного захворювання, для пацієнтів з метастазами в головній мозг меланоми часто причиною смерті є неврологічне прогресування процесу. Без лікування, при метастазах в головній мозг меланоми, смерть може наступити в термін декількох місяців. В нинішній час лікування метастаза меланоми (ММ) в головній мозг може включати хірургічну операцію, тотальне облучення головного мозгу (ТОГМ), стереотаксичну радіохірургію (СРХ), тільки СРХ або ТОГМ, або СРХ плюс ТОГМ [5-10].

Хірургічна резекція, як правило, проводиться у пацієнтів з хорошим загальним станом, з солітарним, або з декількома і доступними метастазами, при контролі первинного захворювання і відсутності екстракраніальних метастазів захворювання. Після резекції, зазвичай проводиться ад'ювантне ТОГМ, з середньою дозою 30 Гр за 10 фракцій в термін двох тижнів. Результати досліджень для пацієнтів з солітарними метастазами в головній мозг, свідчать про те, що ТОГМ покращує локальний контроль росту опухоль і знижує частоту смертності від неврологічних причин [17, 18]. Є дані, що додавання до хірургічної резекції ТОГМ знижує відсоток локальних рецидивів з 50 до 25% і збільшує загальну виживаність (40 тижнів проти 15 тижнів). В аналогічному рандомізованому дослідженні (Patchell др.) приводяться схожі дані про контроль росту опухоль, але при цьому вказується, що додавання ТОГМ не збільшує продовжителність життя [18].

Використанням ТОГМ для пацієнтів з метастазами головного мозгу (МГМ), досягається покращення неврологічного статусу, покращується загальна виживаність порівняно з кортикостероїдами, крім того ТОГМ є хорошою підтримуючою терапією, з медіаною виживаності з чотирьох до п'яти місяців [19].

Загальний відсоток відповіді на ТОГМ варіює від 50 до 85 % в залежності від серії [20-22].

В останні роки, СРХ, показала, що може бути ефективною альтернативою ТОГМ для пацієнтів з метастазами в головній мозг. Це особливо цінно для пацієнтів з прогресуванням захворювання після вже проведеного ТОГМ, для яких ТОГМ пов'язано з нейротоксичністю. СРХ позбавлена подібних ТОГМ, проявлень нейротоксичності і розвитку

нейрокогнитивних расстройств. Кроме того, меланома считается устойчивой к стандартным дозам, используемым при ТОГМ [23, 24].

Таким образом, используя СРХ, возможно преодолевая порог радиорезистентности, доставлять большие, безопасные и эффективные дозы в опухоль, с контролем роста опухоли в диапазоне от 65 до 95 % [25-27].

Матье и его коллеги первоначально сообщали о результатах Гамма-нож СРХ метастазов меланомы головного мозга [13]. Это исследование состояло из 244 пациентов с 754 метастатическими опухолями. В 2010 году Leiw др. обновляют это исследование, пролечивая 333 пациента с 1570 метастазами в головной мозг. Средняя доза в их исследованиях составила 18 Гр. Средний период наблюдения составил 3,8 месяцев, локальный контроль составил 73% пациентов. Общая выживаемость в актуарные 6 и 12 месяца после СРХ составила 47 и 25%, соответственно. После лечения, у 21 пациента (7 %) определялись постлучевые осложнения и у 64 (25%) были выявлены признаки внутриопухолевого кровоизлияния.

Eastern Cooperative Oncology Group провели испытания фазы II для оценки СРХ, как единственного метода лечения у больных с метастазами в головной мозг, вытекающие из радиорезистентности первичного рака [32]. Исследование состояло из 31 пациента, получавшего 24, 18, или 15 Гр в одном фракции в зависимости от размера опухоли. Средний период наблюдения составил 32,7 месяцев и медиана ОВ составила 8,3 месяца, показатели дистанционного контроля – 32%. Токсичность (3 класса) была выявлена у 3 больных (10%). Авторы этого исследования пришли к выводу, что, хотя уровень дистанционных рецидивов оставался высоким, медиана выживаемости у пациентов, получавших только радиохимию была сопоставима с результатами хирургической резекции и комбинированных СРХ плюс ТОГМ серий.

Другое ретроспективное исследование продемонстрировало результаты лечения пациентов с метастазами в головной мозг меланомы и почечно-клеточной карциномы [11]. Были пролечены в общей сложности 101 пациент с 339 метастазами в головной мозг. Из них 73 пациента (72%) с диагнозом меланома кожи, с 280 метастазами в мозг. Из 101 пациента, 71 пациенту была проведена только СРХ, 17 – СРХ плюс ТОГМ, для 13 СРХ проводилась в качестве поддерживающей терапии после ТОГМ. Пациенты получали дозы при СРХ в пределах от 15 до > 20Гр, которые зависели от размера опухоли. Средний период наблюдения не сообщался, но показатели актуарного локального контроля роста опухоли в течении года составили 63,6 %. У пациентов, получавших СРХ в качестве первичного лечения, выживание составило 12 месяцев, по сравнению с 5,4 месяцами, после ТОГМ. Медиана ОВ для пациентов с меланомой была 7,4 месяца после получения СРХ. Сочетание ТОГМ и СРХ не показали преимущества ни в локальном контроле, ни в преимуществе ОВ.

Аналогичные серии опубликованы Хара и др. рассмотрев результаты лечения 62 пациентов со 145 мозга метастазами меланомы или почечно-

клеточной карциномы [29]. Сорок четыре пациента (71%) в этой серии с метастазами меланомы лечились с помощью Кибер Ножа. Сто тридцать два очага лечили однофракционно, а остальные 13 были обработаны в течение двух-пяти фракций. Средний период наблюдения составил 10,5 месяцев, с 12 месячным локальным контролем, который составил 87%. Локальные рецидивы были у 38 пациентов, в числе которых были пациенты с предшествующим ТОГМ. Медиана ОВ составила 8,3 месяцев, а для больных с метастазами меланомы – 5,6 месяца. После СРХ, у 4 пациентов (6%) развился лучевой некроз.

Группа из Марселя (Франция) продемонстрировала свои результаты лечения метастазов меланомы методом СРХ посредством Гамма-ножа [28]. В исследование было включено в общей сложности 106 пациентов с 221 очагом, причем ни в одном случае ТОГМ не предшествовало радиохирургическому лечению. Все пациенты получали относительно высокую дозу облучения в диапазоне от 20 до 30 Гр однофракционно (средняя доза 25 Гр). Медиана ОВ была 5,09 месяцев с актуарной выживаемости 43,4% через 6 и 13,2% через 12 месяцев. Локальный контроль был достигнут в 84% обработанных опухолей. Токсичность, вызванная лечением была минимальной, всего шесть пациентов (5%).

Все приведенные выше данные показывают, что СРХ, как основной и единственный метод лечения, является безопасным и эффективным в лечении метастазов головного мозга меланомы кожи. Наше исследование с использованием линейного ускорителя показывает аналогичные результаты лечению на гамма-ноже, с локальным контролем роста опухоли через 6 и 12 месяцев – 87 и 68%, соответственно, без случаев токсичности и лучевого некроза (один случай развития отека мозга). В нашей серии, только 20,6 % пациентов проходили предварительное ТОГМ. В качестве поддерживающей терапии после СРХ у пациентов с метастазами меланомы ТОГМ не проводилось. В наших наблюдениях прослеживалась тенденцию к получению более худших результатов с увеличением числа очагов ( $P = 0,09$ ). Кроме того, дистанционный рецидив метастазов в наших наблюдениях составил 62%, что обуславливает оправданность применения ТОГМ, самостоятельно или в сочетании со СРХ у отдельных пациентов с метастазами меланомы.

В наших наблюдениях получению хороших результатов СРХ способствовала предыдущая хирургическая резекция метастазов (24,1%). Хотя в этих случаях возможно имели место изначально благоприятные факторы, такие, как возраст, хороший соматический статус пациентов, малое количество метастазов (чаще один), которые и могут обуславливать лучшую эффективность лечения [36]. Кроме того, этот вывод может быть скорее всего, связан с небольшим числом пациентов в нашем исследовании. Несмотря на это, хирургическая резекция остается стандартным вариантом лечения для пациентов с метастазами в головной мозг, в частности с метастазами меланомы.

Слабой стороны настоящего исследования является его ретроспективный характер и присутствие предубеждения, присутствующие в таких исследованиях. Кроме того, только 68% пациентов в нашем исследовании имели последующие изображения, доступные для анализа, что объясняется, в частности, неблагоприятным прогнозом в данной конкретной группы пациентов с метастазами меланомы и небольшой медианой выживаемости (9 месяцев). Кроме того, пациенты представляют собой очень разнородную группу, с частью пациентов, прошедших предварительное ТОГМ, или предварительную хирургическую резекцию, или только СРХ, как основной и единственный метод, что затрудняет сравнение их и подведение к общей форме.

### **ВЫВОДЫ**

Радиохирургия является неинвазивным, безопасным и эффективным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг меланомы кожи. Индекс Карновски ( $>$  или  $=$  90), супратенториальная локализация, количество метастатических очагов и предшествующая СРХ хирургическая резекция, являются хорошими независимыми прогностическими факторами медианы выживания.

### **Литература**

1. Johnson J.D. Demographics of brain metastases / Johnson J.D., Young B. // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 1996. – № 7. – P. 337-344.
2. Patchell R. Brain metastases. Handbook of neurology. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 1997.
3. Tarhini A.A. Management of brain metastases in patients with melanoma / Tarhini A.A., Agarwala S.S. // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004. – Vol. 16. – P.161-166.
4. Sloan A.E. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastases: A literature review / Sloan A.E., Nock C.J., Eisntein D.B. // *Cancer Control.* – 2009. – Vol. 16. – P. 248-255.
5. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomized trial / Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. [et al.]. // *Lancet.* - 2004. – Vol. 363. – P. 1665-1672.
6. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases / Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D. [et al.]. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 45. – P. 427-434.
7. Sneed P.K., Larson D.A., Wara W.M. Radiotherapy for cerebral metastases / Sneed P.K., Larson D.A., Wara W.M. // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 1996. – N 7. – P. 505-515.
8. Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases / Mathieu D., Kondziolka D., Flickinger J.C. [et al.]. // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 62. – P. 817-824.
9. Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: Challenging the tradition of adjuvant whole brain radiotherapy / Karlovits B.J., Quigley M.R., Karlovits S.M. [et al.]. // *Neurosurg. Focus.* – 2009. – Vol. 27. – P. E1-6.

10. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases / Müller-Riemenschneider F., Bockelbrink A., Ernst I. [et al.]. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 91. – P. 67-74.
11. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery / Jensen R.L., Shrieve A.F., Samlowski W., Shrieve D.C. // *Clin. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 55. – P. 150-159.
12. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: An Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397) / Manon R., O'Neill A., Knisely J. [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8870-8876.
13. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases / Mathieu D., Kondziolka D., Cooper P.B. [et al.]. // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 60. – P. 471-482.
14. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article / Liew D.N., Kano H., Kondziolka D. [et al.]. // *J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 769-779.
15. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958. – Vol. 53. – P. 457-481.
16. Cox D.R. Regression models and life tables // *J. R. Stat. Soc.* – 1972. – Vol. 74. – P. 187-220.
17. Single brain metastases: Surgery plus radiation or radiation alone / Patchell R.A., Cirincione C., Thaler H.T. [et al.]. // *Neurology.* – 1986. – Vol. 36. – P. 447-453.
18. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial / Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. [et al.]. // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 1485-1489.
19. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials / Gaspar L., Scott C., Rotman M. [et al.]. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37. – P. 745-51.
20. Cairncross J.G. Radiation therapy for brain metastases / Cairncross J.G., Kim J.H., Posner J.B. // *Ann. Neurol.* – 1980. – N 7. – P. 529-541.
21. Nieder C. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy / Nieder C., Berberich W., Schnabel K. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 39. – P. 25-30.
22. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases / Soffietti R., Costanza A., Laguzzi E. [et al.]. // *J. Neurooncol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 31-42.
23. Doss L.L., Memula N. The radioresponsiveness of melanoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1982. – N 8. – P. 1131-1134.
24. Geara F.B., Ang K.K. Radiation therapy for malignant melanoma // *Surg. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 76. – P. 1383-1398.
25. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis / Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. [et al.]. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 28. – P. 797-802.

26. Alexander E. Radiosurgery for metastases / Alexander E., Moriarty T.M., Loeffler J.S. // J. Neurooncol. – 1996. – Vol. 27. – P. 279-285.
27. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases / Pirzkall A., Debus J., Lohr F., Fuss M. [ et al.]. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 3563-3569.
28. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: A series of 106 patients without whole-brain radiotherapy / Gaudy-Marqueste C., Regis J.M., Muracciole X. [et al.]. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 65. – P. 809-816.
29. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma / Hara W., Tran P., Li G. [et al.]. // Neurosurgery. - 2009. - Vol. 64. - P. A26-32.
30. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain / Mingione V., Oliveira M., Prasad D. [et al.]. // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 96. – P. 544-551.
31. Gamma Knife radiosurgery for metastatic melanoma: An analysis of survival, outcome, and complications / Lavine S.D., Petrovich Z., Cohen-Gadol A.A. [et al.]. // Neurosurgery. - 1999. – Vol. 44. – P. 59-64.
32. Phase II trial of radiosurgery for 1-3 brain metastases from renal cell, melanoma, and sarcoma: An Eastern Cooperative Group Study / Manon R., O'Neill A., Knisely J. [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 8870-8876.
33. Phase II Randomized Trial of Temozolomide and Concurrent Radiotherapy in Patients with Brain Metastases / Antonadou D., Paraskevaidis M., Sarris G. [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3644-3650.
34. Temozolomide, thalidomide, and WBRT for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: A phase II Cytokine Working Group study / Atkins M.B., Sosman J.A., Agarwala S., [et al.]. // Cancer. – 2008. – Vol. 113. – P. 2139-2145.
35. A phase 2 trial of sequential temozolomide chemotherapy followed by high-dose interleukin-2 immunotherapy for metastatic melanoma / Tarhini A.A., Kirkwood J.M., Gooding W.E. [et al.]. // Cancer. – 2008. – Vol. 113. – P. 1632-1640.
36. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients / Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. [et al.]. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol. 77. – P. 655-661.

**А.Б.Грязов, О.В.Земскова**

**Аналіз виживаності та прогностичних факторів у  
радіохірургічному лікуванні метастазів головного мозку та  
меланоми шкіри**

**ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад.**

**А.П.Ромоданова НАМН України»**

**Мета.** Ретроспективна оцінка ефективності радіохірургічного лікування на лінійному прискорювачі, метастазів у головний мозок, меланоми шкіри. Визначення прогностичних факторів, пов'язаних з медіаною виживання.

**Матеріали та методи.** Двадцять дев'ять пацієнтів (42 метастатичних вогнища) з метастазами у головний мозок меланоми шкіри пройшли стереотаксичну радіохірургію (СРХ) на лінійному прискорювачі (Лінак). У 19 пацієнтів (65,5%) СРХ була проведена, як первинна терапія, у 7 (24,1%) – після попереднього хірургічного видалення пухлини та у 6 (20,6%) після попереднього тотального опромінення головного мозку (ТОГМ). Середній об'єм пролікованого метастазу меланоми (ММ) за допомогою СРХ склав 8,5см<sup>3</sup>. Середня предписана доза опромінення склала 16Гр (діапазон 10–22 Гр). Моно- та мультіваріативний аналіз тестування був використаний для визначення прогностичних факторів, пов'язаних з медіаною виживаності.

**Результати.** Загальна медіана виживаності після СРХ склала 9 місяців та однорічна виживаність склала 25%. Медіана виживаності від постановки первинного діагнозу меланоми шкіри склала 38 місяців. В моноваріативному тестуванні індекс Карновски (ИК) в середньому більш ніж 90% (р <0,01, лог-ранговий критерій), супратенторіальна локалізація метастазів (р <0,001, лог-ранговий критерій), кількість метастатичних вогнищ (р <0,02, лог-ранговий критерій) та попередня СРХ хірургічна резекція (р <0,003, лог-ранговий критерій) були сприятливими факторами для медіани виживаності. В мультіваріативному регресивному аналізі, найбільш значимими факторами, пов'язаними з МВ були ИК > але = 90 (р <0,023), кількість метастатичних вогнищ (р <0,004), супратенторіальна локалізація (р <0,01), а також попередня СРХ хірургічна резекція (р < 0,008).

**Висновки.** Радіохірургія є безпечним та ефективним методом лікування пацієнтів з метастазами у головний мозок меланоми шкіри. Індекс Карновски (> или = 90), супратенторіальна локалізація, кількість метастатичних вогнищ та попередня СРХ хірургічна резекція, є гарними незалежними прогностичними факторами медіани виживаності.

**Ключові слова:** Лінак; стереотаксична радіохірургія, метастази меланоми у головний мозок.

*A.B.Gryazov, O.V.Zemskova*

**Analysing survival and prognostic factors when treating intracranial metastatic melanoma with Linac radiosurgery**

**SI «Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov of the NAMS of Ukraine», Kiev**

**Purpose.** To evaluate retrospectively the effectiveness of Linac radiosurgery for intracranial metastatic melanoma and to identify prognostic factors related to survival.

**Materials and methods.** Twenty-nine patients with intracranial metastatic melanoma (42 lesions) underwent Linac stereotactic radiosurgery. 19 patients (65,5%) underwent stereotactic radiosurgery as primary treatment, 7 patients (24,1%) underwent stereotactic radiosurgery after the previous oncotomy, 6 patients (20,6%) underwent stereotactic radiosurgery after the previous whole-brain radiotherapy. The mean metastatic melanoma volume treated with radio-

surgery accounted for 8.5 cm<sup>3</sup>. The mean prescribed dose was 16Gy (range 10–22 Gy). The univariate and multivariate analyses were used to determine the significant prognostic factors influencing over survival.

**Results.** The overall median survival was 9 months after radiosurgery, and 1-year survival was 25%. The median survival at the turnaround time was 38 months. There were no major acute or late SRS complications. In the univariate testing the Karnofsky score was equal to or higher than 90% ( $P < 0.01$ , log-rank test), the supratentorial localization ( $P < 0.001$ , log-rank test), multiple ( $>1$ ) lesions ( $P < 0.02$ , log-rank test), and after surgical resection ( $P < 0.003$ , log-rank test) were favourable factors for the median survival. In the multivariate regressive analysis, the most important factors associated with the increased survival were a KPS  $>$  or  $=$  90 ( $P < 0.023$ ), multiple ( $>1$ ) lesions ( $P < 0.004$ ), supratentorial localization ( $P < 0.01$ ), and surgical resection ( $P < 0.008$ ).

**Conclusions.** Linac radiosurgery is the non-invasive, safe and effective treatment mode for intracranial metastatic melanoma. Karnofsky score  $>$  or  $=$  90, multiple ( $>1$ ) lesions, supratentorial localization and surgical resection before the radiosurgery are good independent predictors of the median survival.

**Keywords:** Linac; stereotactic radiosurgery; intracranial metastatic melanoma.

**Ведомости об авторах:**

**Грязов Андрей Борисович** - ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова». Адресс: Киев, ул. Мануильского, 32.

**Земсков Оксана Володимирівна** - науч. сотруд., ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова». Адресс: Киев, ул. Мануильского, 32.

**УДК 616.8-089**

**© М.С.ГУДИМ, А.А.ОБЛИВАЧ, 2014**

***М.С.Гудим, А.А.Обливач***

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН КРАНІООРБІТАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ТА ОЧНИЦІ**

**Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги**

**Мета.** Покращення хірургічного лікування хворих з пухлинами краніоорбітальної ділянки та очниці на основі оптимізації хірургічної техніки з урахуванням сучасних даних нейровізуалізації.

**Об'єкт та методи.** Проліковано 81 хворий з пухлинами краніоорбітальної локалізації та очниці, середній вік яких становив 44 роки. Всім хворим проведено клінічний, неврологічний та нейроофтальмологічний огляд, КТ, МТР, краніографія.

**Результати.** Поведено 87 операцій 81 хворому з пухлинами краніоорбітальної локалізації та очниці. Тотальне видалення пухлини досягнуто в 60