

Грязов А. Б.,

канд. мед. наук, ГУ «Институт нейрохирургии
им. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина

Главацкий А. Я.,

д-р мед. наук, ГУ «Институт нейрохирургии
им. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина.

Хмельницкий Г. В.,

канд. мед. наук, ГУ «Институт нейрохирургии
им. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина.

Старенький В. П.,

д-р мед. наук, ГУ «Институт медицинской радиологии
им. С. П. Григорьевы НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Карвасарская В. В.,

ГУ «Институт медицинской радиологии
им. С. П. Григорьевы НАМН Украины», г. Харьков, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Ретроспективная оценка эффективности радиохирургического лечения метастазов головного мозга меланомы кожи и определение прогностических факторов, влияющих на медиану выживания.

Двадцать девять пациентов (42 метастатических очага) с метастазами меланомы кожи в головной мозг прошли стереотаксическую радиохирургию (СРХ) на линейном ускорителе. У 19 пациентов (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 метастатических опухолей составил 8,5 см³. Средняя предписанная доза облучения составила 16 Гр (диапазон 10–22 Гр). Одно- и мультивариантный статистический анализ был использован для определения значимых прогностических факторов влияющих на медиану выживания (МВ).

Общая медиана выживаемости после СРХ составила 9 месяцев и однолетняя выживаемость составила 25 %. Медиана выживаемости от постановки первоначального диагноза меланомы кожи составила 38 месяцев. Благоприятными факторами для медианы выживания в одновариантном статистическом анализе были: индекс Карновского (ИК) в среднем выше чем 90 баллов ($P < 0,01$, 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). В мультивариантном регрессивном анализе наиболее значимыми факторами, влияющими на МВ, установлены: ИК $>$ или $=$ 90 ($P < 0,023$), количество метастатических очагов ($P < 0,004$), супратенториальная локализация ($P < 0,01$), а также предшествующая СРХ хирургическая резекция ($P < 0,008$).

Радиохирургия является неинвазивным, безопасным и эффективным методом лечения пациентов с метастазами меланомы в головной мозг. Индекс Карновского ($>$ или $=$ 90), супратенториальная локализация, количество метастатических очагов и предшествующая СРХ хирургическая резекция являются благоприятными прогностическими факторами, влияющими на медиану выживания.

Ключевые слова: стереотаксическая радиохирургия; метастазы меланомы головного мозга.

Вступление

Метастазы в головной мозг являются наиболее распространенными внутрочерепными новообразова-

ниями и встречаются у 30 % пациентов от общего числа больных раком. [1; 2] Меланома является одной из наиболее распространенных злокачественных опу-

холей, метастазуючої в головний мозок у 10–40 % пацієнтів [3], [4]. Лікування метастазів меланоми (ММ) в головній мозок може включати хірургічну операцію, тотальне облучення головного мозку (ТОГМ), стереотаксическу радіохірургію (СРХ), тільки СРХ або ТОГМ, або СРХ плюс ТОГМ [5; 6; 7; 8; 9; 10]. Незважаючи на агресивне лікування, у більшості пацієнтів спостерігається подальше прогресування процесу, що і визначає важливість ефективного і безпечного лікування ММ [11; 12; 13; 14]. В

данній статті ми аналізуємо власний досвід радіохірургічного лікування метастазів меланоми в головній мозок.

Матеріал і методи

З листопада 2010 року по січень 2014 року двадцять дев'ять пацієнтів з діагнозом метастазів меланоми в головній мозок пройшли радіохірургічне лікування в відділенні радіонейрохірургії ГУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України». Загальна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Характеристика	Значення
Вік (років):	
Середнє значення	51
Діапазон	32–75
Стать:	
ж	15
м	14
кількість осередків:	
Солітарні	12 (41.3)
єдиничні (2–4)	14 (48.2)
Множественні (5–10)	3 (10.3)
Середнє значення	2,6
Діапазон	1–10
Існуючі симптоми:	
Слабкість	11 (37.9)
головна біль	8 (27.5)
порушення зору	4 (13.7)
Інші	4 (13.7)
Відсутствовали	5 (17.2)
Наявність екстракраніальних метастазів	8 (27.5)
Індекс Карновського:	
середнє значення	85
90 і більше	18 (62.0)
RTOG RPA Class 1	15 (51.7)
Об'єм пухли (см ³)	
середнє значення	8.5
Діапазон	0.223–16.521
Максимальний діаметр	3.1
середнє значення	1.2
Діапазон	0.5–3.1
Призначена доза облучення (Гр)	
середнє значення	16.0
Діапазон	10–22

Характеристика метастазів

52 метастатических осередків меланоми були виявлені в головному мозку за даними КТ і МРТ методів дослідження. 42 з них були пролічені методом СРХ. У 12 пацієнтів (41,3 %) був діагностований і пролічений солітарний метастаз, у 14 (48,2 %) – єдиничні (в діапазоні від 2 до 4) і у 3 (10,3 %) – множественні метастазы (від 5 до 10 осередків). Середній об'єм пухли склав 8,5 см³. У 80 % пацієнтів метастазы локалізувалися супратенторіально і тільки у 20 % – субтенторіально.

Процедура СРХ на лінійному ускорителі

Радіохірургія проводилася на апараті «Трилоджи» («Варіон», США). План лікування був розроблений з використанням планувальної системи «BrainLAB» за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ). Для визначення об'єму цілі, до і після введення контрастного посилення, проводилося Т1-взвешене тривимірне тонкосрізне (з товщиною 1мм) багатоплоскостне швидке градієнтне МРТ сканування. Підготувалася індивідуальна термопластическа маска «BrainLAB» (лібо ставилася стереотаксическа рамка). Проводилася топографіческа підготовка на мульти-

спиральном компьютерном томографе (МСКТ) с использованием локализатора «BrainLAB». Планирование осуществлялось на рабочей станции «iPlan» с использованием МРТ и МСКТ. Для проведения стереотаксической радиохирургии выполнялись методики IMRT + MLC Dyn Arc. Предписанная доза рассчитывалась исходя из объема мишени, с определением дозировки на реально покрываемый объем опухоли в процентном соотношении и определением дозы на 100 % мишени, а также максимальной дозы на очаг. Расчеты проводились таким образом, чтобы доза на критические структуры мозга была в пределах толерантности.

Все пациенты были пролечены в амбулаторных условиях.

Параметры лечения

Общие параметры лечения представлены в таблице 2. Средняя предписанная доза составила 16 Гр (от 10 до 22 Гр). В 7 случаях СРХ предшествовала хирургическая операция, в 6 наблюдениях СРХ проводилась в комбинации с облучением всего головного мозга (ОВГМ).

ОВГМ было проведено до СРХ в 6 случаях (20,6 %), средняя доза составила 30Гр (в диапазоне от 20 до 50 Гр). В трех случаях ОВГМ проводилась за 3 месяца до СРХ, в двух за 2 и в одном за месяц до проведения СРХ. Семи пациентам (24,1 %) до СРХ была проведена хирургическая операция по удалению солитарного метастаза меланомы. В среднем за 10,5 месяцев до проведения СРХ (в диапазоне от 3 до 18 месяцев). 9 пациентов (31,0 %) до проведения СРХ получали иммунотерапию, 6 пациентов (20,6 %) – иммунотерапию и химиотерапию и 4 (13,7 %) только химиотерапию (temozolomide).

Последующее наблюдение

Первый контроль по данным МРТ производился через 1–1,5 месяца после СРХ, второй – через 3 месяца и далее: через 3 месяца в течении первого года и в течении второго года и в последующий период МРТ-контроль проводился через 6 месяцев, в среднем контроль составил 15,5 месяцев (в диапазоне от 3 до 28 месяцев).

Статистический анализ

Отсчет выживаемости пациентов начинался со дня проведения СРХ и исчислялся в месяцах. Для анализа прогностических факторов лечения были выбраны

следующие из них: 1) возраст пациента; 2) пол; 3) индекс Карновского; 4) наличие/отсутствие экстрацеребральных метастазов; 5) одиночные или множественные очаги метастазирования; 6) проведение предварительного ОВГМ или хирургической резекции; 7) проведение предварительной химиотерапии; 8) супратенториальная или субтенториальная локализация метастазов; 9) объем метастаза; 10) наличие неврологической симптоматики до проведения СРХ. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера.

Результаты

Характеристики пациентов

Средняя 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 отмечено. Только у одного пациента развился отек через 4 недели после СРХ, который был купирован приемом дексаметазона.

Из 29 пациентов на момент обработки статистических данных, 17 пациентов (58,6 %) умерли и 12 (41,3 %) – живы. Смерть вследствие генерализации процесса отмечена у 12 (70,5 %) пациентов, 2 (11,7 %) пациента умерли по причине прогрессирования гипертензионно-дислокационных явлений и у 3 (17,6 %) – причина не установлена. Полный ответ на лечение был получен в 9 очагах (21,4 %), частичный – в 21 (50,0 %, рис. 5), отсутствие ответа или даже увеличение размеров очага наблюдалось в 12 случаях (28,6 %, рис. 6).

Определение прогностических факторов, влияющих на медиану выживания и локальный контроль роста опухоли после проведенной СРХ основывался на одновариантном и мультивариантном статистических методах анализа.

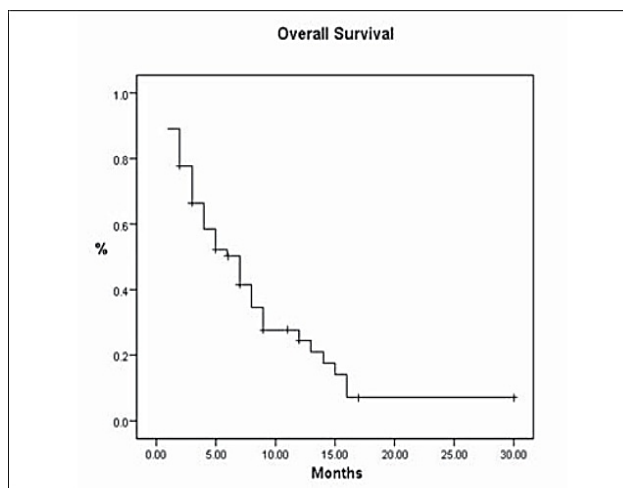


Рис. 1. Общая выживаемость. Актуарная общая выживаемость через 6 и 12 месяцев, 50 % и 25 %, соответственно

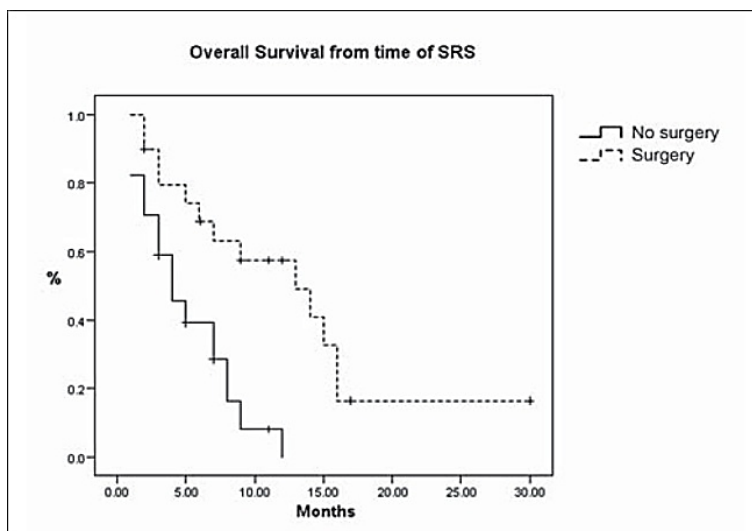


Рис. 2. Общая выживаемость при сочетании СРХ с хирургической резекцией и проведении СРХ без хирургии (13 и 8 месяцев, соответственно)

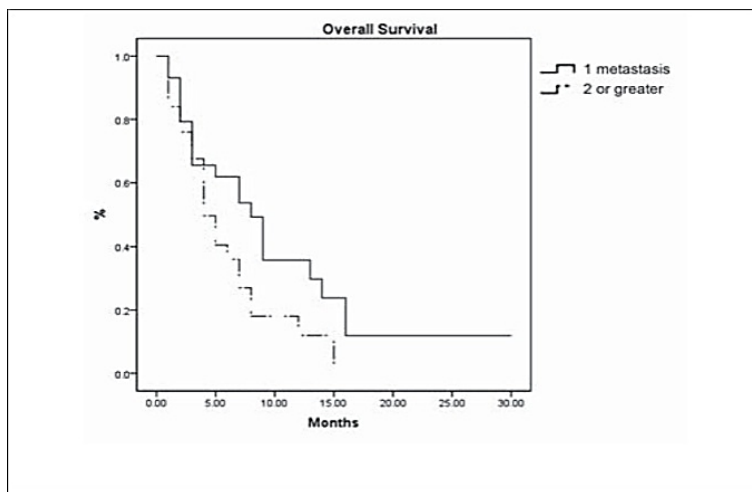


Рис. 3. Общая выживаемость при лечении солитарных и множественных (2 и более) метастазов (8 и 4 месяца, соответственно)

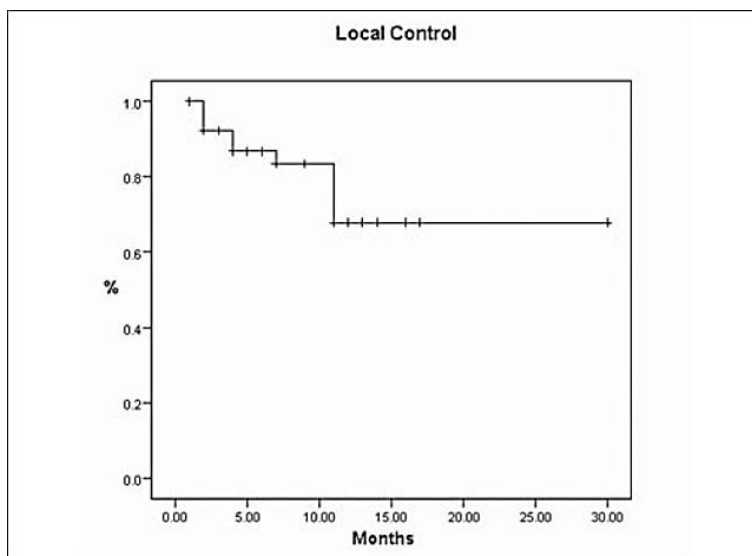


Рис. 4. Локальный контроль после СРХ через 6 и 12 месяцев (87 % и 68 %, соответственно)

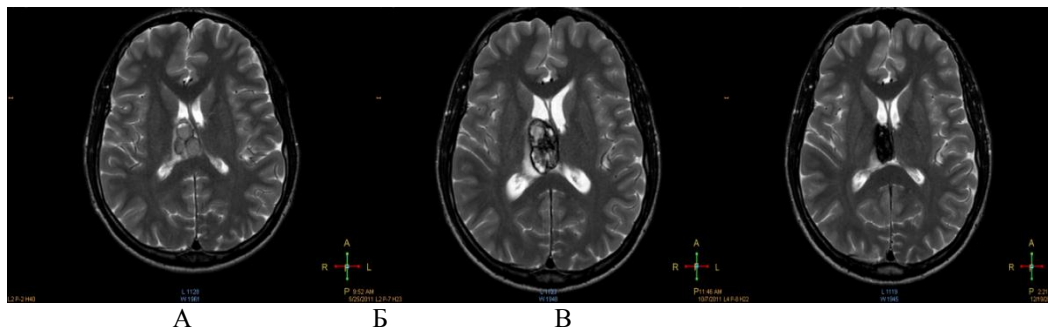


Рис. 5. Пациент 29 лет. Метастаз меланомы. МРТ T2ВИ, до CPX (А), через 4 (Б) и 7 месяцев (В). Частичный ответ

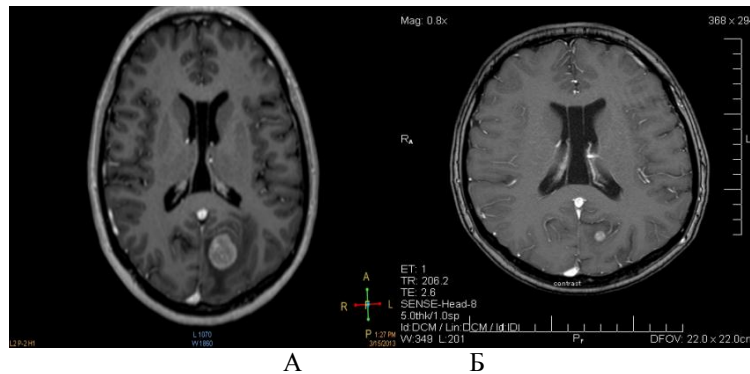


Рис. 6. Пациент 46 лет. Метастаз меланомы. МРТ до CPX (А) и через 6 месяцев (Б)

В одновариантном тестировании индекс Карновского (ИК) в среднем выше чем 90 баллов ($P < 0,01$, лог-ранговый критерий), супратенториальная локализация метастазов ($P < 0,001$, лог-ранговый критерий), количество метастатических очагов ($P < 0,02$, лог-ранговый критерий) и предшествующая CPX 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 очагов ($P < 0,004$), супратенториальная локализация ($P < 0,01$), а также предшествующая CPX хирургическая резекция ($P < 0,008$).

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

Медиана выживаемости у пациентов с индексом Карновского 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 месяца. МВ для пациентов с предшествующей хирургической резекцией составила 13 месяцев, без таковой – 8 месяцев.

Обсуждение

Метастазирование в головной мозг при онкологических заболеваниях происходит примерно у 20–40 % больных с этим диагнозом [1; 2]. Меланома является одной из наиболее распространенных злока-

чественных опухолей, метастазирующей в головной мозг у 10–40 % пациентов [3; 4]. В литературе есть сообщения о еще более высоком уровне метастазирования в головной мозг меланомы, у 55–75 % у пациентов [3; 4].

В отличие многих злокачественных опухолей, при которых возможен эффективный контроль первичного заболевания, для пациентов с метастазами в меланому головной мозг часто причиной смерти является непосредственное поражение мозга. Без лечения при метастазах меланомы в головной мозг смерть может наступить в течение нескольких месяцев. В настоящее время лечение метастаза меланомы (ММ) в головной мозг может включать хирургическую операцию, тотальное облучение головного мозга (ТОГМ), стереотаксическую радиохирургию (CPX), только CPX или ОВГМ, или CPX плюс ОВГМ [5; 6; 7; 8; 9; 10].

Хирургическая резекция, как правило, проводится у пациентов с хорошим общим состоянием, с солитарным, или с несколькими и доступными для удаления метастазами, при контроле первичного заболевания и отсутствием экстракраниальных метастазов заболевания. После резекции, чаще проводится адьювантное ОВГМ, со средней дозой 30 Гр за 10 фракций в течение двух недель. Результаты исследований для пациентов с солитарными метастазами в головной мозг, свидетельствуют о том, что ОВГМ улучшает локальный контроль роста опухоли и снижает частоту смертности от неврологических причин [17; 18]. Есть данные, что добавление к хирургической резекции ОВГМ снижает процент локальных рецидивов от 50 до 25 % и увеличивает общую выживаемость (40 недель против 15 недель). В аналогичном рандомизированном исследовании (Patchell др.) приводятся схожие данные по контролю

роста опухоли, но при этом указывается, что добавление ОВГМ не увеличивает продолжительность жизни [18].

Использование ОВГМ у пациентов с метастазами головного мозга (МГМ), улучшает неврологический статус, общую выживаемость по сравнению с применением только кортикостероидов, кроме того, ОВГМ является хорошей поддерживающей терапией, с медианой выживаемости от четырех до пяти месяцев [19].

Общий процент ответа на ОВГМ варьирует от 50 до 85 % в зависимости от серии [20; 21; 22].

В последние годы показано, что СРХ может быть эффективной альтернативой ОВГМ для пациентов с метастазами в головной мозг. Это особенно ценно для пациентов с прогрессированием заболевания после уже проведенного ОВГМ, для которых повторная ОВГМ связана с нейротоксичностью. СРХ, в отличие от ОВГМ, в большинстве случаев лишена проявлений нейротоксичности и развития нейрокогнитивных расстройств. Кроме того, меланома считается устойчивой к стандартным дозам, используемым при ОВГМ [23; 24].

Таким образом, используя СРХ, возможно преодолеть порог радиорезистентности, доставляя большие, безопасные и эффективные дозы облучения к опухоли, с контролем ее роста в диапазоне от 65 до 95 % [25], [26], [27].

Матье и его коллеги первоначально сообщали о результатах Гамма-нож СРХ метастазов меланомы головного мозга [13]. Это исследование включало 244 пациента (754 метастатических очага). В 2010 году Leiw др. обновляют это исследование, пролечив 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 месяцев после СРХ составила 47 и 25 %, соответственно. После лечения, у 21 пациента (7 %) определялись постлучевые осложнения и у 64 (25 %) были выявлены признаки внутриопухового 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 включало 31 пациента, получавшего 24, 18, или 15 Гр в одной 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 отдаленных рецидивов оставался высоким, медиана выживаемости у пациентов, получавших только радиохимию, была сопоставима с результатами хирургической резекции и комбинированных СРХ плюс ОВГМ 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 ОВГМ, для 13 СРХ проводилась в качестве поддерживающей терапии после ТОГМ. Пациенты получали дозы при СРХ в пределах от 15 до 20 Гр, 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 ОВГМ. Медиана ОВ для пациентов с меланомой была 7,4 месяца после получения СРХ. Сочетание ОВГМ 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 ОВГМ. 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 % облученных опухолей. Токсичность, вызванная лечением, была минимальной всего у шести 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 результаты, аналогичные 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 ОВГМ. В качестве поддерживающей терапии после СРХ у пациентов с метастазами меланомы ОВГМ 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 оправдан-

ность применения ОВГМ, 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 стороной настоящего исследования является его ретроспективный характер и присущие предубеждения, присутствующие в таких исследованиях. Только 68 % пациентов в нашем исследовании имели

последующие изображения, доступные для анализа, что объясняется, в частности, неблагоприятным прогнозом в данной конкретной группе пациентов с метастазами меланомы и небольшой медианой выживаемости (9 месяцев). Пациенты представляют собой очень разнородную группу, с частью пациентов, прошедших предварительное ОВГМ, 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 меланомы в головной мозг. Индекс Карновского ($>$ или $=$ 90), супратенториальная локализация, количество метастатических очагов и предшествующая СРХ хирургическая резекция, являются благоприятными независимыми прогностическими факторами, влияющими на медиану выживания.

ЛИТЕРАТУРА

- Johnson J.D., Young B. Demographics of brain metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:337-44.
- Patchell R. Brain metastases. *Handbook of neurology*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science Ltd; 1997.
- Tarhini A. A., Agarwala S. S. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-6.
- Sloan A. E., Nock C. J., Eisntein D. B. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastases: A literature review. *Cancer Control* 2009;16:248-55.
- Andrews D. W., Scott C. B., Sperduto P. W., Flanders A. E., Gaspar L. E., Schell M. C., et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 2004;363:1665-72.
- Kondziolka D., Patel A., Lunsford L. D., Kassam A., Flickinger J.C. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427-34.
- Sneed P. K., Larson D. A., Wara W. M. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:505-15.
- Mathieu D., Kondziolka D., Flickinger J. C., Fortin D., Kenny B., Michaud K., et al. Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery* 2008;62:817-24.
- Karlovič B. J., Quigley M. R., Karlovič S. M., Miller L., Johnson M., Gayou O., et al. Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: Challenging the tradition of adjuvant whole brain radiotherapy. *Neurosurg Focus* 2009;27:E1-6.
- Müller-Riemenschneider F., Bockelbrink A., Ernst I., Schwarzbach C., Vauth C., von der Schulenburg JM, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 2009;91:67-74.
- Jensen R. L., Shrieve A. F., Samlowski W., Shrieve D.C. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery. *Clin Neurosurg* 2008;55:150-9.
- Manon R., O'Neill A., Knisely J., Werner-Wasik M., Lazarus H. M., Wagner H., et al. 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). *J Clin Oncol* 2005;23:8870-6.
- Mathieu D., Kondziolka D., Cooper P. B., Flickinger J. C., Niranjan A., Agarwala S., et al. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007;60:471-82.
- Liew D. N., Kano H., Kondziolka D., Mathieu D., Niranjan A., Flickinger J. C., et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114:769-79.
- Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53 : 457-81.
- Cox D. R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;74:187-220.
- Patchell R. A., Cirrincione C., Thaler H T, Galicich J. H., Kim J. H., Posner J. B. Single brain metastases: Surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology* 1986;36:447-53.
- Patchell R. A., Tibbs P. A., Regine W. F., Dempsey R. J., Mohiuddin M., Kryscio R. J., et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-9.
- Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T., et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
- Cairncross J. G., Kim J. H., Posner J. B. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;7:529-541.
- Nieder C., Berberich W., Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:25-30.
- Soffietti R., Costanza A., Laguzzi E., Nobile M., Rudà R. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *J Neurooncol* 2005;75:31-42.
- Doss L. L., Memula N. The radioresponsiveness of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1131-4.
- Geara F. B., Ang K. K. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996;76:1383-98.
- Flickinger J. C., Kondziolka D., Lunsford L. D., Coffey R. J., Goodman M. L., Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.

25. Alexander E., Moriarty T. M., Loeffler J. S. Radiosurgery for metastases. *J Neurooncol* 1996;27:279-85.
26. Pirzkall A., Debus J., Lohr F., Fuss M., Rhein B., Engenhart-Cabillic R., et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-9.
27. Gaudy-Marqueste C., Regis J. M., Muracciole X., Laurans R., Richard M. A., Bonerandi J. J., et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: A series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:809-16.
28. Hara W., Tran P., Li G., Su Z., Puataweepong P., Adler J. R. Jr, et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery* 2009;64:A26-32.
29. Mingione V., Oliveira M., Prasad D., Steiner M., Steiner L. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 2002;96:544-51.
30. Lavine S. D., Petrovich Z., Cohen-Gadol A. A., Masri L. S., Morton D. L., O'Day S. J., et al. Gamma Knife radiosurgery for metastatic melanoma: An analysis of survival, outcome, and complications. *Neurosurgery* 199;44:59-64.
31. Manon R., O'Neill A., Knisely J., Werner-Wasik M., Lazarus H. M., Wagner H., et al. Phase II trial of radiosurgery for 1-3 brain metastases from renal cell, melanoma, and sarcoma: An Eastern Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:8870-6.
32. Antonadou D., Paraskevidis M., Sarris G., Coliarakis N., Economou I., Karageorgis P., et al. Phase II Randomized Trial of Temozolomide and Concurrent Radiotherapy in Patients with Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644-50.
33. Atkins M. B., Sosman J. A., Agarwala S., Logan T., Clark J. I., Ernstoff M. S., et al. Temozolomide, thalidomide, and WBRT for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: A phase II Cytokine Working Group study. *Cancer* 2008;113:2139-45.
34. Tarhini A. A., Kirkwood J. M., Gooding W. E., Moschos S., Agarwala S. S. A phase 2 trial of sequential temozolomide chemotherapy followed by high-dose interleukin-2 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer* 2008;113:1632-40.
35. Sperduto P. W., Chao S. T., Sneed P. K., Luo X., Suh J., Roberge D., et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:655-61.

А. Б. Грязов, О. Я. Главацький, Г. В. Хмельницький,
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України» м. Київ, Україна
В. П. Старенький, В. В. Карвасарська,
«ДУ Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ МЕЛАНОМИ У ГОЛОВНИЙ МОЗОК

Метою роботи є ретроспективна оцінка ефективності радіохірургічного лікування метастазів меланому у головний мозок. Визначення прогностичних факторів, що впливають на медіану виживаності.

Двадцять дев'ять пацієнтів (42 метастатичних вогнища) з метастазами у головний мозок меланому шкіри пройшли стереотаксичну радіохірургію (СРХ) на лінійному прискорювачі. 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 меланому (ММ) за допомогою СРХ склав 8,5 см³. Середня предписана доза опромінення склала 16 Гр (діапазон 10–22 Гр). Моно- та мультіваріативний аналіз був використан для визначення прогностичних факторів, що впливають на медіану виживаності.

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

Радіохірургія є безпечним та ефективним методом лікування пацієнтів з метастазами у головний мозок меланому шкіри. Індекс Карновського (≥ 90), супратенторіальна локалізація, кількість метастатичних вогнищ та попередня СРХ хірургічна резекція, є гарними незалежними прогностичними факторами медіани виживаності.

Ключові слова: *стереотаксична радіохірургія; метастази меланому у головний мозок.*

Gryazov A. B., Glavatskyi A. Y., Khmelnytskyi G. V.,
*GU «Institute of neurosurgery the name of akad. A. P. Romodanova
 NAMN Ukraine» Kiev, Ukraine Department of radioneurosurgery, Kiev, Ukraine*
V. P. Starenkyi, V. V. Karvasarskaya,
*State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology of
 National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine*

EFFECTIVENESS RADIOSURGERY FOR INTRACRANIAL METASTATIC MELANOMA

Objective of this study was to evaluate retrospectively the effectiveness for intracranial metastatic melanoma and to identify prognostic factors related to survival.

Twenty-nine patients with intracranial metastases (42 lesions) from melanoma underwent Linac radiosurgery. Treatment sequence was SRS alone in 19 patients (65,5 %), SRS was performed as 7 patients (24,1 %) resection, SRS was performed as 6 patients (20,6 %) whole-brain radiotherapy (WBRT), was performed as part of the initial treatment, and in 12 patients (38 %) immunotherapy and/or chemotherapy was given after radiosurgery. The median tumor volume for radiosurgery treated lesions was 8.5 cm³. The median prescribed radiation dose was 16Gy (range 10–22 Gy) typically prescribed to the isodose at the tumor margin. Univariate and multivariate analyses were used to determine significant prognostic factors affecting survival.

Overall median survival was 9 months after radiosurgery, and 1-year survival was 25 %. The median survival from original diagnosis of melanoma was 38 months. There were no major acute or late SRS complications. In univariate testing, the Karnofsky score equal to or higher than 90 ($P < 0.01$, log-rank test), 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 significant favorable factors for survival. In multivariate regression analyses, the most important predictors associated with increased survival were a KPS ≥ 90 ($P < 0.023$), multiple (> 1) lesions ($P < 0.004$), supratentorial localization ($P < 0.01$), and surgical resection ($P < 0.008$).

Linac radiosurgery was the effectiveness for intracranial metastatic melanoma. Karnofsky score ≥ 90 , multiple (> 1) lesions, supratentorial localization and surgical resection before radiosurgery were good independent predictors of survival.

Key words: Linac; Stereotactic radiosurgery; Melanoma; Brain metastasis.

Рецензенти: *Ковтуненко О. В.*, д-р мед. наук, професор;
Іванкова В. С., д-р мед. наук.

© Грязов А. Б., Главацький О. Я., Хмельницький Г. В.,
Старенький В. П., Карвасарська В. В., 2015

Дата надходження статті до редколегії 08.04.2015