

Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием

Е.В. Прозоренко, В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев, В.А. Алёшин, Д.М. Белов,
Д.Р. Насхлеташвили, Н.В. Севян, А.А. Митрофанов

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Евгений Владимирович Прозоренко prozorenko1984@mail.ru

Церебральные метастазы встречаются у 10–30 % всех больных раком. Кровоизлияние в церебральные метастазы — одно из наиболее опасных осложнений метастатического процесса. При этом кровоизлияниям подвержены церебральные метастазы таких распространенных солидных злокачественных опухолей, как меланома, рак почки, герминогенные опухоли, реже рак легкого, молочных желез.

Цель работы — улучшить результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг, осложненными кровоизлиянием.

Материалы и методы. В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» проведено хирургическое лечение 69 пациентам с метастазами в головной мозг, осложненными кровоизлиянием. Кровоизлияние на макроскопическом уровне подтверждалось интраоперационно и по данным морфологического исследования операционных препаратов. Всем исследованным больным выполнено тотальное микрохирургическое удаление одного или нескольких церебральных метастазов с кровоизлиянием. Временной интервал наблюдения за пациентами после хирургического лечения составил от 1 до 72 мес. Женщин было 27, мужчин — 42. Возрастной диапазон составил от 18 до 74 лет. Кроме того, исследовалось состояние вен нижних конечностей и состояние свертывающей системы крови по данным коагулограммы. Проведен анализ макроструктуры и микроструктуры метастазов с кровоизлияниями, морфологическое изучение прилежащей к гематомам мозговой ткани с помощью морфологического исследования, гистологических методик. Больные были распределены по классам RPA (recursive partitioning analysis): I класс ($n = 7$), II класс ($n = 39$), III класс ($n = 23$); по виду кровоизлияния: внутриопухолевый вид (26 метастазов), перифокальный вид (20), смешанный вид (32); по гистологическому принципу: меланома ($n = 25$), рак легкого ($n = 13$), рак почки ($n = 17$), рак молочных желез ($n = 4$), колоректальный рак ($n = 1$), мягкотканная саркома ($n = 4$), несеминозная герминогенная опухоль ($n = 5$).

Результаты. Ранняя послеоперационная летальность составила 6 % ($n = 4$).

Развитие локальных рецидивов составило 16 % ($n = 11$).

От экстрацеребрального прогрессирования болезни погибло 59 % пациентов, от прогрессирования заболевания в головном мозге — 41 %.

Наименьшая медиана выживаемости выявлена у больных с меланомой — 6 мес, при III классе RPA — 6 мес, при перифокальном виде кровоизлияния — 6 мес; наибольшая у больных с саркомой — 15,5 мес, при I классе RPA — 14 мес и при внутриопухолевом виде кровоизлияния — 14,5 мес.

Выводы. Развитие локальных рецидивов зависело от методики хирургического вмешательства и не зависело от наличия опухолевых элементов в гематоме. Раздельное удаление метастаза и перифокальной гематомы не нарушает онкохирургических принципов и не приводит к повышению частоты локальных рецидивов; общая медиана выживаемости больных после хирургического лечения составила 9 мес. Факторами, определяющими выживаемость больных с церебральными метастазами с кровоизлиянием, являются гистологическая форма первичной опухоли, вид кровоизлияния из метастаза и RPA класс пациента до операции.

Ключевые слова: церебральные метастазы, кровоизлияние, головной мозг, гематома, локальный рецидив, класс RPA, хирургическое лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-1-8-14

Surgical tactics regarding cerebral metastases with hemorrhages

E.V. Prozorenko, V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev, V.A. Alyoshin, D.M. Belov, D.R. Naskhletashvili, N.V. Sevyan, A.A. Mitrofanov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Cerebral metastases occur with 10 to 30 % of all oncological patients. Hemorrhages into cerebral metastases are one of the most dangerous complications of the metastatic process. With that, cerebral metastases of such widespread solid malignant tumors as melanoma, kidney cancer, germ cell tumors, less frequently, lung cancer and breast cancer are prone to hemorrhages.

The purpose of the work is to improve the results of surgical treatment of patients with brain metastases complicated with hemorrhages.

Materials and methods. Surgical treatment of 69 patients with brain metastases complicated with hemorrhages was performed in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Hemorrhage on the macroscopic level was confirmed intraoperatively and in accordance with the results of the morphological study of surgical drugs. Total microsurgical resection of one or several cerebral metastases with hemor-

rhages was performed regarding all patients studied. The time interval of observation of patients after the surgical treatment comprises 1 to 72 months. There were 27 women and 42 men. The age range was from 18 to 74 y.o. Besides, the state of veins of lower extremities and the state of the coagulation blood system in accordance with the data of coagulograms was studied. The analysis of the macrostructure and the microstructure of metastases with hemorrhages as well as the morphological study of the brain tissue adjacent to hematomas was performed with a morphological study and histological techniques. The patients were distributed in accordance with the RPA (recursive partitioning analysis) classes: I class ($n = 7$), II class ($n = 39$), III class ($n = 23$); in accordance with the hemorrhage type: intratumoral type (26 metastases), perifocal type (20), mixed type (32); in accordance with the histological principle: melanoma ($n = 25$), lung cancer ($n = 13$), kidney cancer ($n = 17$), breast cancer ($n = 4$), colorectal cancer ($n = 1$), soft tissue sarcoma ($n = 4$), non-seminomatous germ cell tumor ($n = 5$).

Results. Early post-surgical lethality comprised 6 % ($n = 4$). Development of local relapses comprised 16 % ($n = 11$). Extracerebral development of the disease has become the reason of death of 59 % of patients, development of the disease in the brain has become the reason of death of 41 % of patients. The shortest survival median was found with patients suffering from melanoma and comprised 6 months, with the III class of RPA, it comprised 6 months, with the perifocal hemorrhage type, it comprised 6 months, the longest survival median was found with patients suffering from sarcoma and comprised 15.5 months, with the I class of RPA, it comprised 14 months, and with the intratumoral hemorrhage type, it comprised 14.5 months.

Conclusions. Development of local relapses depended on the surgical intervention technique and did not depend on the availability of tumor elements in the hematoma. Separated resection of the metastasis and perifocal hematoma does not violate oncosurgical principles and does not cause the rate of local relapses; the common survival median of patients after surgical treatment comprised 9 months. The factors that determined survival of patients with cerebral metastases with hemorrhages were the histological form of the primary tumor, type of metastasis hemorrhage and RPA class of the patient prior to the surgery.

Key words: cerebral metastases, hemorrhage, brain, hematoma, local relapse, RPA class, surgical treatment

Введение

Церебральные метастазы встречаются у 10–30 % всех больных раком [1]. Кровоизлияние в церебральные метастазы — одно из наиболее опасных осложнений метастатического процесса. При этом кровоизлияниям подвержены церебральные метастазы таких распространенных солидных злокачественных опухолей, как меланома, рак почки, герминогенные опухоли, реже рак легкого, рак молочных желез [2, 3]. Нейрохирургическое вмешательство у пациентов с церебральными метастазами, осложненными кровоизлияниями, часто переводит их из группы больных, отправленных на симптоматическую терапию, в группу больных, которым возможно проведения химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии. Вопросам диагностики, морфологии и лечения церебральных метастазов с кровоизлиянием посвящено небольшое количество не только отечественной, но и зарубежной литературы.

В нейрохирургическом отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» изучается концепция блокового удаления церебральных метастазов в зависимости от топографии, количества и макроструктуры опухолевых узлов [4].

При развитии внутричерепного кровоизлияния в общей когорте онкологических больных с поражением головного мозга распределение по нозологическим формам выглядит следующим образом: 68 % — пациенты с солидными злокачественными опухолями, 16 % — больные с первичными опухолями головного мозга, 16 % больных имеют опухоли гемопоэтического происхождения. На долю внутриопухолевых кровоизлияний (61 %) и коагулопатий (46 %) приходилась большая часть кровоизлияний, в то время как артери-

альная гипертония явилась причиной кровоизлияний в 5 % случаев [5]. По данным F. Maiuri, кровоизлиянием осложняется 14 % случаев с церебральными метастазами, по сравнению с 0,8 % случаев с глиомами [6].

Стоит учитывать, что кровоизлияния различного характера и различной давности при микроскопическом исследовании определяются практически во всех метастазах. Это и мелкие диапетезные кровоизлияния, и полости, заполненные кровью, и кровоизлияния по типу гематомы. Давность кровоизлияний может быть различной и микроскопически выражаться в виде скопления целых эритроцитов или разрушенных эритроцитов, отложения гемосидерина, скопления гемосидерофагов. В метастазах рака легкого такие изменения отмечаются в 95 % случаев, рака почки в 96 %, рака молочной железы в 76 % [7]. Общими патоморфологическими особенностями опухолей, в которых произошли кровоизлияния, являются: некроз опухоли, а также сосудистые изменения — гиалинизация, дегенерация или некроз стенок сосудов, тромбоз микрососудов, при наличии множества тонкостенных сосудов [8].

Результаты хирургического лечения данной группы пациентов нельзя назвать удовлетворительными. В работе F. Maiuri продолжительность жизни больных с внутримозговыми кровоизлияниями из метастазов после хирургического лечения составила 2 мес [6]. В работе T. Mandybur средняя продолжительность жизни после появления неврологических симптомов обширного внутримозгового кровоизлияния у больных с метастазами составляет 65 дней, однако у 47 % она составляет меньше 11 дней [9]. B. Schrader сообщает, что из 50 больных с церебральными опухолями с внутричерепными кровоизлияниями было прооперирова-

но 45 (90 %) пациентов, 4 (8 %) пациента не были прооперированы из-за плохого клинического состояния и умерли. Из прооперированных 6 (12 %) пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде [10]. При операциях у больных, находящихся в крайне тяжелом состоянии, послеоперационная летальность достигает 36 % [11]. Послеоперационные краткосрочные результаты при условии полной эвакуации гематомы и удаления опухоли существенно зависят только от возраста пациентов и их предоперационного клинического состояния [12].

Материалы и методы

Проанализировано 69 пациентов с метастазами в головной мозг, с макроскопически доказанными кровоизлияниями, меланомы, рака легких, рака почки, рака молочной железы, колоректального рака, мягкотканых сарком, несеминной герминогенной опухоли, проходивших хирургическое лечение в нейрохирургическом (онкологическом) отделении НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с июля 2006 г. по июль 2012 г. Они были отобраны из больных с церебральными метастазами рака легких ($n = 59$), рака молочной железы ($n = 46$), меланомы ($n = 46$), рака почки ($n = 34$), меланомы колоректального рака ($n = 14$), несеминной герминогенной опухоли ($n = 9$), сарком ($n = 7$), рака шейки матки ($n = 5$), рака желудка ($n = 2$), рака яичников ($n = 2$), рака тонкого кишечника ($n = 2$), рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака влагалища, феохромоцитомы, рака гортани, рака трахеи, лимфогранулематоза (по 1 пациенту) и 1 больного без выявленного первичного очага, прошедших хирургическое лечение в объеме краниотомии и удаления одного или нескольких метастазов, за этот же период времени. В дальнейшем все пациенты, кроме умерших в раннем послеоперационном периоде, получали ХТ и/или ЛТ. Возраст больных с метастазами в головной мозг рака легких составил: у мужчин от 46 до 64 лет, у женщин от 25 до 50 лет. Проведены анализ макроструктуры и микроструктуры метастазов с кровоизлияниями, морфологическое изучение прилежащей к гематомам мозговой ткани с помощью морфологического исследования, гистологических методик.

Использовались методики блокового удаления метастазов (74 %), т.е. без фрагментации опухоли на отдельные части. При блоковом удалении ключевым моментом является поиск макроскопической границы между перифокальной мозговой тканью и опухолью, а в случаях, когда метастазы сопровождалась внеопухолевым кровоизлиянием, также установлением границы между опухолевой тканью и компонентами гематомы. Для выполнения блокового удаления метастаза

проводилась микрохирургическая диссекция и частичная аспирация прилежащего слоя перифокальной мозговой ткани на толщину до 10 мм (рис. 1).

С помощью фрагментирования было удалено 26 % метастазов.

В дальнейшем все пациенты, кроме умерших в раннем послеоперационном периоде, получали ХТ и/или ЛТ. Временной интервал наблюдения за пациентами после хирургического лечения составил от 1 до 72 мес. Женщин было 27, мужчин — 42. Возрастной диапазон составил от 18 до 74 лет. Кроме того, исследовалось состояние вен нижних конечностей и состояние свертывающей системы крови по данным коагулограммы. Проведен анализ макроструктуры и микроструктуры метастазов с кровоизлияниями, морфологическое изучение прилежащей к гематомам мозговой ткани с помощью морфологического исследования, гистологических методик.

Больные были распределены по гистологическому принципу: меланома ($n = 25$), рак легкого ($n = 13$), рак почки ($n = 17$), рак молочных желез ($n = 4$), колоректальный рак ($n = 1$), мягкотканная саркома ($n = 4$), несеминная герминогенная опухоль ($n = 5$), также по классам RPA (recursive partitioning analysis): I класс ($n = 7$), II класс ($n = 39$), III класс ($n = 23$).

Стоит отметить, что наибольшее число больных соответствовало II классу RPA — 57 %. Этот класс имеет промежуточное прогностическое значение, но включает в себя наибольшее число больных и представляет наибольший интерес для исследователей, в том числе и интерес для нашей работы, поскольку в других литературных источниках не проводился анализ классов RPA у больных с церебральными метастазами с кровоизлиянием.

В III класс RPA вошла одна треть всех больных — 33 %. Эта группа представляется многими исследователями прогностически неблагоприятной [13]. Однако в нашей выборке пациентов сюда попали и больные с низким индексом Карновского, связанным с неврологическим дефицитом.

Самой прогностически благоприятной группой считаются больные с I классом RPA, которые составили в нашем исследовании лишь 10 % (только 7 пациентов из 69).

На макроскопическом уровне все кровоизлияния были разделены на 3 вида: внутриопухолевое кровоизлияние, внеопухолевое (внутримозговое, перифокальное) кровоизлияние и смешанный вид кровоизлияния (рис. 2), в зависимости от расположения кровоизлияния по отношению к метастатическому очагу, который к нему привел. Внутриопухолевый вид кровоизлияния отмечался в 26 метастазах (рис. 3), перифокальный вид (внеопухолевое кровоизлияние) при 20 метастазах, смешанный вид при 32 метастазах, подвергшихся хирургическому лечению.

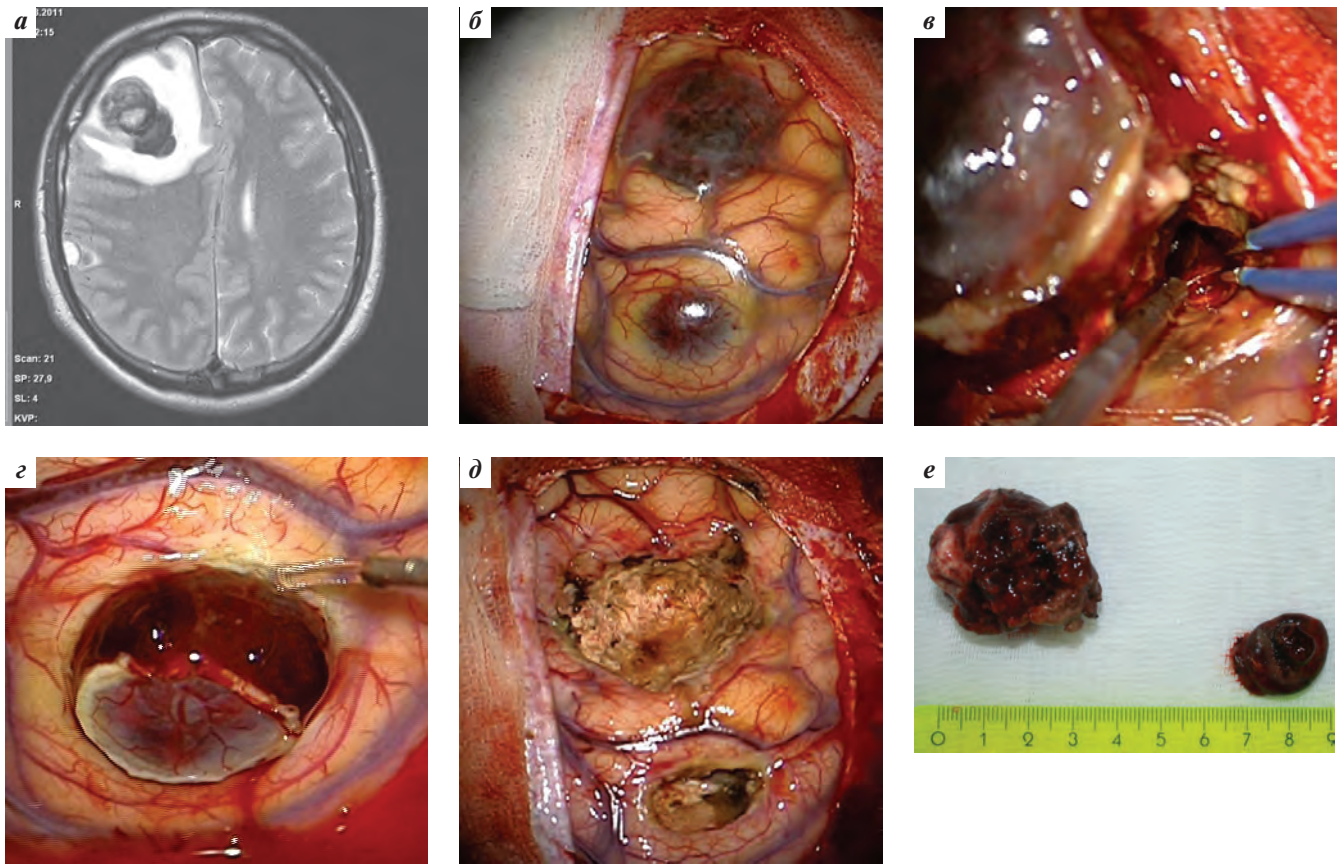


Рис. 1. Блоковое удаление 2 метастазов пигментной меланомы со смешанным видом кровоизлияния из правой лобной доли головного мозга: а — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в аксиальной проекции в режиме SWI; б — вид выходящих на поверхность коры головного мозга метастазов; в — опорожнение гематомы; г — гидродиссекция второго метастаза после циркулярной кортикотомии; д — вид операционного поля после удаления метастазов с кровоизлиянием; е — внешний вид метастазов после блокового удаления

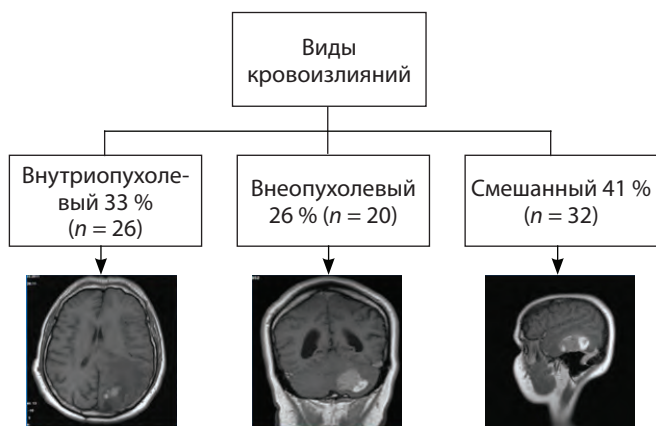


Рис. 2. Количественное распределение видов кровоизлияний из церебральных метастазов

Наиболее часто у больных с внеопухолевым и смешанным видами кровоизлияний встречалось кровоизлияние в виде хронической гематомы (рис. 4). Они отмечались в 71 % всех метастазов (в 40 из 56 метастазов). Хроническая гематома, которая могла выглядеть и в форме постгеморрагической кисты, встречалась наиболее часто при всех гистологических формах опухолей, но наибольшую удельную долю хронические

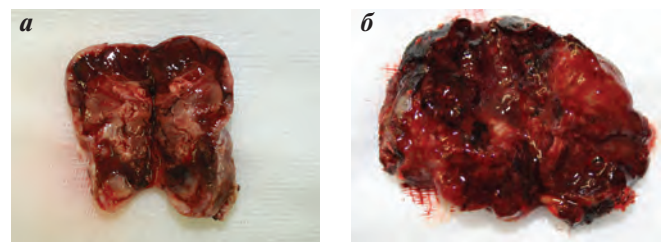


Рис. 3. Внутриопухолевое эксцентрично расположенное кровоизлияние в церебральном метастазе светлоклеточного почечноклеточного рака (а) и имбиция кровью церебрального метастаза меланомы (б) (операционный материал, вид на разрезе)

гематомы составили при церебральных метастазах меланомы.

Кровоизлияния в виде подострых гематом встречались в 40 % всех метастазов (в 19 из 56 метастазов) и были характерны для таких гистологических форм, как меланома, рак почки, рак легких, несеминиома (рис. 5). При наличии метастазов с окружающей их хронической гематомой возможно раздельное удаление метастаза и гематомы, соблюдая онкологические принципы удаления опухолей (рис. 6).

Отложение гемосидерина между поверхностью метастаза и мозговой тканью встречалось в 21 % всех

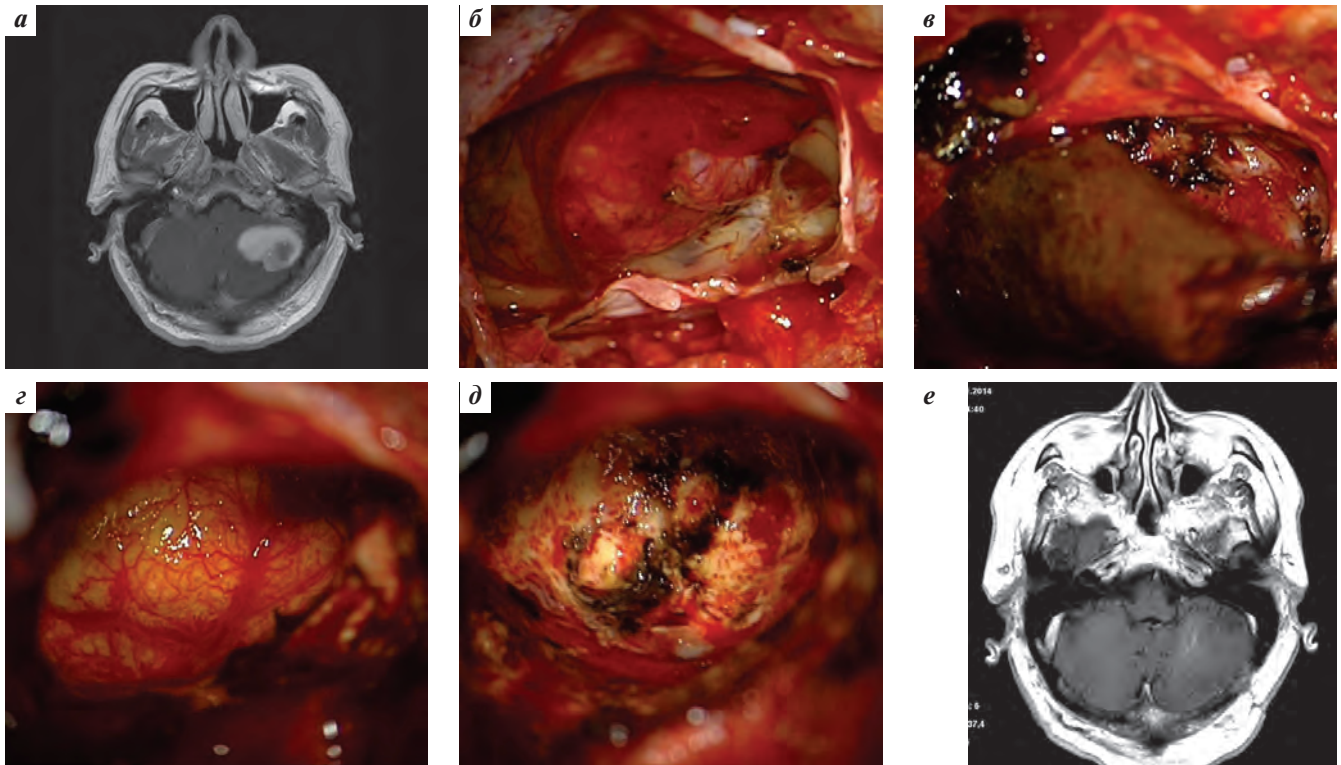


Рис. 4. Блоковое удаление метастаза рака почки со смешанным видом кровоизлияния из левой гемисферы мозжечка: а — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режиме T1 с контрастированием в аксиальной проекции; б — контуры выходящего на кору полушария мозжечка метастаза; в — извлечение оформленной в капсулу гематомы; г — прокрашивание ткани мозжечка гемосидерином и развитие в ней перифокальной к гематоме микрососудистой сети; д — вид перифокальной ткани мозжечка после удаления метастаза; е — послеоперационная МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастированием в аксиальной проекции

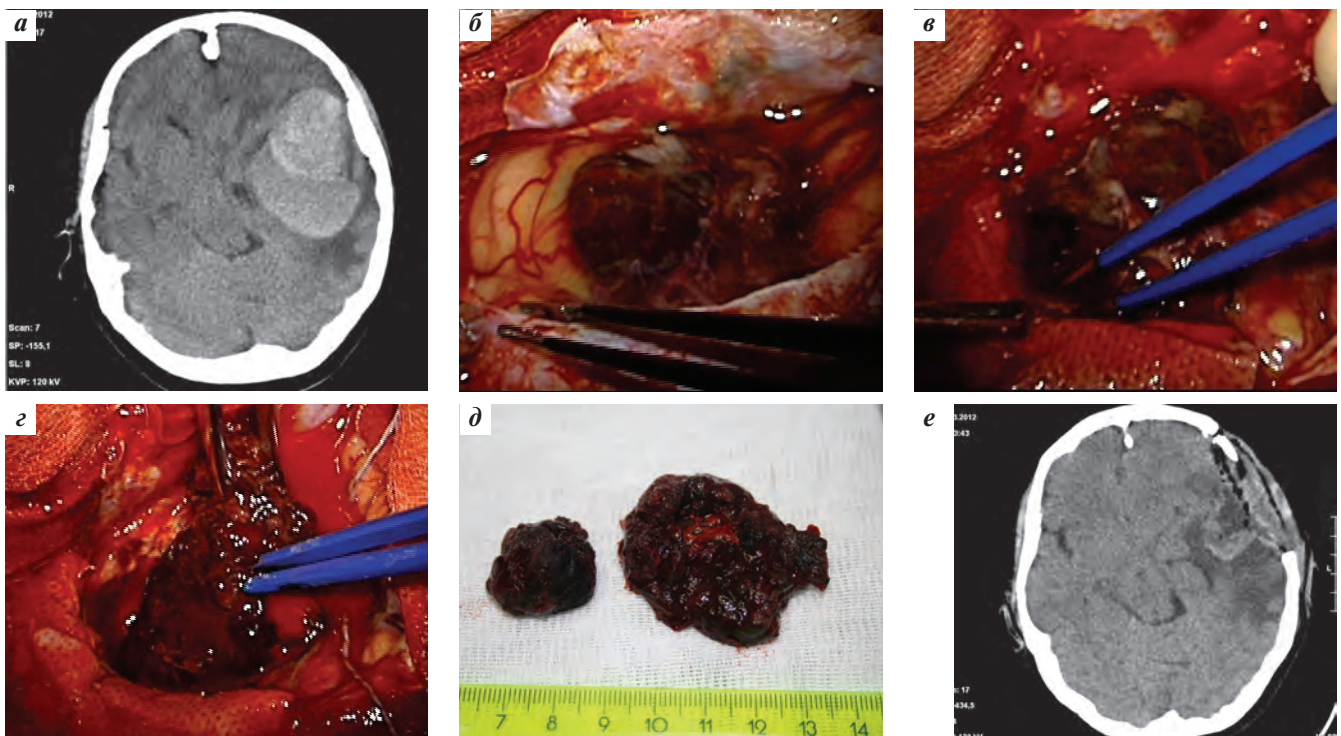


Рис. 5. Бифрагментарное удаление метастаза пигментной меланомы со смешанным видом кровоизлияния из левой височной доли головного мозга: а — компьютерная томография (КТ) головного мозга перед операцией; б — интраоперационный вид метастаза в проекции левой сильвиевой щели; в — этап удаления первого фрагмента метастаза; г — этап удаления второго фрагмента; д — внешний вид удаленных фрагментов метастаза; е — КТ головного мозга через день после операции

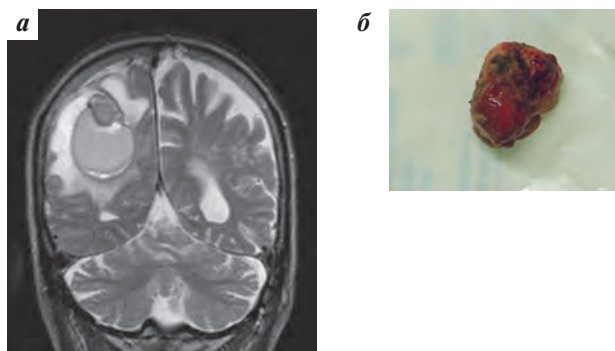


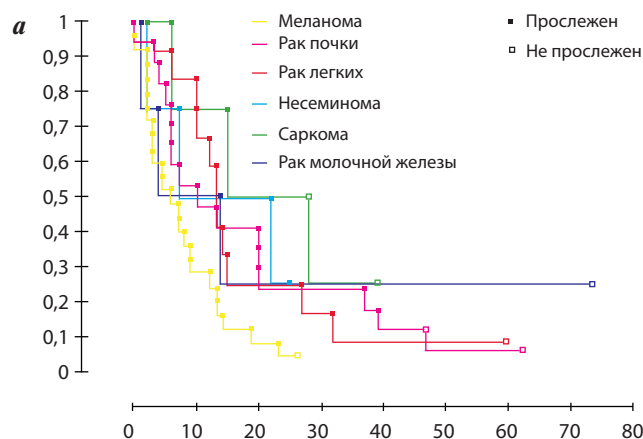
Рис. 6. Метастаз меланомы в теменной доле с внеопухолевым кровоизлиянием: а — МРТ головного мозга во фронтальной плоскости в режиме T2: солитарный метастаз; б — макроскопический вид метастаза после раздельного удаления опухоли и прилежащей хронической гематомы

метастазов (в 12 из 56 метастазов). Данный вид встречался чаще при метастазах рака почки. При метастазах рака молочной железы не было ни данного типа кровоизлияний, ни подострых кровоизлияний. Кровоизлияния в виде острых гематом также встречались в 21 % случаев (при 12 из 56 метастазов). Наиболее характерно образование острой гематомы оказалось для церебральных метастазов меланомы.

В половине гематом были выявлены опухолевые клетки. При этом в капсуле гематом и перифокальной мозговой ткани, при отсутствии сформировавшейся капсулы, опухолевая инвазия отмечалась только в 17 % (в 4 из 21). Наибольшее количество случаев обнаружения опухолевых клеток было выявлено в компонентах кровоизлияний при церебральных метастазах меланомы. Наличие опухолевых клеток в капсуле гематомы при меланоме было обнаружено в одной четверти случаев (в 4 случаях из 16). При этом наличие опухолевых клеток в самой гематоме при меланоме встречалось еще чаще, в 60 % (в 6 из 10 исследованных при меланоме гематом). При раке почки ни в одной из исследованных капсул ($n = 5$) не отмечалось опухолевой инвазии, в гематомах опухолевые клетки встречались только в одной пятой всех случаев. При раке легких в одном случае опухолевые клетки были, а в другом не были обнаружены в гематоме.

Результаты и выводы

Непосредственные результаты хирургического лечения оказались следующими — ранняя послеоперационная летальность составила 6 % (4 пациента). Ранняя послеоперационная летальность может быть связана с индексом Карновского до операции ниже 30; смещением срединных структур головного мозга более 10 мм; локализацией метастаза в больших полушариях и наличием окклюзионной гидроцефалии при расположении очага в мозжечке; у больных со смешанным видом кровоизлияния из метастаза и гистологическим диагнозом — меланомы.



Гистология	Медиана	$p = 0,05$
Меланома	6	$p < 0,05$ (почка, легкое)
Рак почки	10	$p < 0,05$ (меланома)
Рак легких	13,5	$p < 0,05$ (меланома)
Несеминома	14,5	—
Саркома	15,5	—
Рак молочной железы	9	—

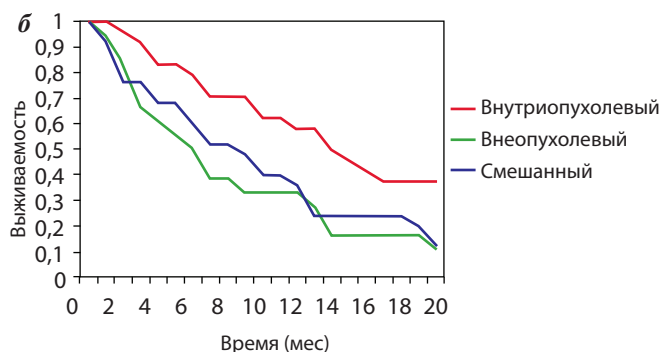


Рис. 7. Медианы выживаемости пациентов в зависимости от нозологической формы опухоли (а) и вида опухолевого кровоизлияния (б)

Локальные рецидивы возникли у 16 % (11 пациентов). При блоковом удалении метастазов локальный рецидив развился у 12 % пациентов, в то время как при удалении метастаза с помощью фрагментирования, локальный рецидив развивался в 29 % (у 5 из 17 пациентов).

От экстрацеребрального прогрессирования болезни погибло 59 % пациентов, от прогрессирования заболевания в головном мозге — 41 %. Наименьшая медиана времени до прогрессирования болезни после операции отмечалась при метастазах меланомы, она составила 1,6 мес. При раке почки медиана безпрогрессивной выживаемости состави-

ла 4,5 мес. Наибольшей она оказалась при раке легких — 5,7 мес.

Наименьшая медиана выживаемости выявлена у больных с меланомой — 6 мес, при III классе RPA — 6 мес, при перифокальном виде кровоизлияния — 6 мес, наибольшая у больных с саркомой — 15,5 мес, при I классе RPA — 14 мес и при внутриопухолевом виде кровоизлияния — 14,5 мес (рис. 7).

Заключение

Развитие локальных рецидивов зависело от методики хирургического вмешательства и не зависело от наличия опухолевых элементов в гематоме. Раздельное удаление метастаза и перифокальной гематомы не нарушает онкохирургических принципов и не приводит к повышению частоты локальных рецидивов.

Риск других тромбогеморрагических осложнений у данной группы больных не превышает таковой в общей группе больных с церебральными метастазами [14]. Дислокационный синдром со смещением срединных структур головного мозга более 10 мм сопровождается высокой ранней послеоперационной летальностью (25 %). Общая медиана выживаемости больных после хирургического лечения составила 9 мес. Факторами, определяющими выживаемость больных с церебральными метастазами с кровоизлиянием, являются гистологическая форма первичной опухоли, вид кровоизлияния из метастаза и RPA-класс пациента до операции. При хирургическом лечении необходимо учитывать вид кровоизлияния из церебрального метастаза, гистологическую форму опухоли и класс RPA больного до операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mintz A., Perry J., Spithoff K. et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007 Aug;14(4):131–43.
2. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D. et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J Neurosurg* 2011 Mar;114(3):769–79. doi: 10.3171/2010.5.JNS1014.
3. Wen P.Y., Loeffler J.S. Management of brain metastases. *Oncology* 1999;13:941–61.
4. Карахан В.Б., Алешин В.А., Фу Р.Г. и др. Новые хирургические технологии удаления метастазов рака в головном мозге в зависимости от топографии, количества и макроструктуры опухолевых узлов. Сб. статей научной конференции «Современные проблемы нейроонкологии». М.: Практическая медицина, 2007. С. 6–13.
5. [Karakhan V.B., Alyoshin V.A., Fu R.G. et al. New surgical technology for removal of cancer metastases in the brain depending on the topography, number and macrostructure of tumor nodes. The proceedings of the Scientific conference “Modern problems of neuro-oncology”. M.: Prakticheskaya medizina, 2007. Pp. 6–13. (In Russ.)].
6. Navi B.B., Reichman J.S., Berlin D. et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology* 2010 Feb 9;74(6):494–501.
7. Maiuri F., D'Andrea F., Gallicchio B., Carandente M. Intracranial hemorrhages in metastatic brain tumors. *J Neurosurg Sci* 1985 Jan-Mar;29(1):37–41.
8. Белов Д.М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Belov D.M. Oncological principals of surgery of cancer cerebral metastases: selection of tactics depending on the macrostructure. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011 (In Russ.)].
9. Kondziolka D., Bernstein M., Resch L. et al. Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. *J Neurosurg* 1987 Dec;67(6):852–7.
10. Mandybur T.I. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 1977 Jul;27(7):650–5.
11. Schrader B., Barth H., Lang E.W. et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(9):979–85.
12. Кариев Ш.М., Кариев М.Х. К вопросу о хирургическом лечении кровоизлияний при метастазах рака в головной мозг. Медицинский журнал (Минск) 2007;2. [Kariyev Sh.M., Kariyev M.Kh. Regarding the issue of surgical treatment of hemorrhages with cancer metastases to the brain. *Medizinskiy zhurnal = Medical Journal (Minsk)* 2007;2 (In Russ.)].
13. Licata B., Turazzi S. Bleeding cerebral neoplasms with symptomatic hematoma. *J Neurosurg Sci* 2003 Dec;47(4):201–10; discussion 210.
14. Agboola O., Benoit B., Cross P. et al. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Aug 1;42(1):155–9.
15. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol* 2001;106(1–2):33–42.