

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОЛИТАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Грязов А.Б.
Институт нейрохирургии им.А.П.Ромоданова,
г. Киев, Украина

Таблица 1.

Первичная локализация опухоли

Порядковый номер	Первичная локализация	Число наблюдений
1.	Рак легких	8
2.	Рак молочной железы	4
3.	Меланома	2
4.	Рак почки	2
5.	Рак толстого кишечника	1
6.	Рак шейки матки	1
7.	Рак яичника	1
8.	Рак простаты	1
9.	Анонимный метастаз	1

Пациенту с анонимным метастазом для подтверждения диагноза проводилась стереотаксическая биопсия.

Первичным лечением у 2 пациентов было ОВМ. Если после лучевой терапии диагностировались новые опухоли, рецидив существующей или выявлялись от одного до шести метастазов, такие пациенты направлялись на радиохирургию. Кроме того, размеры метастазов не превышали 3,5 см в диаметре. Повторный курс радиохирургии проводился по причине диагностирования новых метастазов головного мозга в одном случае. Появление новых множественных метастазов в период после проведения стереотаксической радиохирургии (СРХ) наблюдалось у двух пациентов и им дополнительно было проведено тотальное фракционное облучение всего головного мозга (ОВМ).

Доза излучения определялась и формировалась в учетом объема очага, его локализации и гистоструктуры первичной опухоли. Средний объем опухоли, которая подвергалась радиохирургии, составил $5,4 \text{ см}^3$ (от $0,065$ до $24,6 \text{ см}^3$). У шести пациентов объем опухоли был меньше 2 см^3 , у 15 пациентов — 2 см^3 и больше. Средняя доза облучения опухоли составила 16Гр (при диапазоне 13-24 Гр). Определение дозы облучения основывалось на различных факторах, среди которых: объем опухоли и ее локализация, предварительная лучевая терапия и прогнозная восприимчивость опу-

Цель работы Метастазы в головной мозг — наиболее распространенный вид внутричерепных опухолей. Ежегодно количество случаев диагностированных метастазов в головной мозг превышает количество других внутричерепных опухолей. Наиболее часто метастазы в головной мозг дает рак легкого, который является и основной причиной смертности пациентов [2; 6; 18].

Так, при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни у больных с раком легкого составляет от 6 до 12 недель [6]. В нынешнее время для лечения рака легкого пациенты проходят курс химиотерапии в сочетании с торакальной лучевой терапией. После диагностирования рака легкого с метастазами в головной мозг средняя продолжительность жизни пациентов составляет 4,5 месяца, несмотря на высокие дозы облучения метастазов [18]. Предполагалось, что улучшение выживаемости и функционального состояния возможно благодаря сочетанию оперативной хирургии и облучение всего головного мозга (ОВМ) по сравнению только с ОВМ [8; 11]. Тем не менее, третье и наиболее рандомизированное исследование не показало какого-либо существенного повышения показателя выживаемости, связанного с добавлением ОВМ к оперативной хирургии [11; 18]. Исключение составляют солитарные метастазы головного мозга, продолжительность жизни которых после проведения, как стереотаксической радиохирургии (СРХ), так и проведении СРХ с ОВМ, превышает таковую у пациентов с множественными метастазами в головной мозг [11; 14; 16; 19]. Целью работы было определение эффективности проведения СРХ больным с СМГМ, как в сочетании с ОВМ и нейрохирургической операцией, так и единственным методом лечения данной патологии головного мозга, с определением средней продолжительности жизни после установления диагноза и проведения СРХ и локальным контролем роста опухоли.

Материал и методы. На линейном ускорителе "Трилоджи" была проведена радиохирургия 21 пациенту с диагнозом солитарный метастаз головного мозга. Анализ проводился за 15 месяцев с момента проведения первой стереотаксической радиохирургии (СРХ) пациенту с солитарным метастазом головного мозга (СМГМ). Возраст пациентов составил от 28 до 75 лет. Из 21 пациента было 12 мужчин и 9 женщин. Наиболее часто метастазировал в головной мозг рак легкого (таб.1).

холью заданной дозы на предмет паренхиматозного некроза.

МРТ-исследования проводили через 1-1,5 месяца после радиохирургии, через 3, 6, 9 и 12 месяцев, наблюдая изменения размеров пролеченного метастаза, и, контролируя появление новых опухолей. Контрастное усиление определяло границы опухоли. Существенные изменения в размерах опухоли определялись увеличением или уменьшением границ опухоли на 2 мм (измеряли аксиальный, передне-задний и вертикальный размеры очага), по сравнению с размерами опухоли до проведения радиохирургии.

Период выживаемости вычислялся с момента проведения радиохирургии.

Результаты и выводы. Чаще метастазы локализовались в больших полушариях мозга — до 90,47% (таб.2), причем в теменных долях — до 38%, а в области центральных извилин — до 14,28%, реже в гемисферах мозжечка — до 9,52% и в подкорковых структурах мозга — до 4,76%. Что коррелирует с объемом локального кровотока.

Таблица 2.

Локализация метастаза в головном мозге

Порядковый номер	Локализация метастаза	Число наблюдений
1.	Теменная доля	8
2.	Лобно-теменная область	3
3.	Затылочная доля	2
4.	Височная доля	2
5.	Височно-теменная область	2
6.	Гемисфера мозжечка	1
7.	Затылочно-теменная область	1
8.	Область таламуса	1

Общая средняя продолжительность жизни пациентов составила 18 месяцев (при диапазоне от 3 до 36 месяцев) с момента выявления метастазов в головном мозге и 7 месяцев (диапазон 3-12 месяцев) с момента проведения радиохирургии.

Многофакторное тестирование определило только три фактора, которые положительно повлияли на показатель выживаемости: объем опухоли на момент радиохирургии, предоперационный показатель по шкале эффективности Карновски и период времени от первичного диагноза основной опухоли до выявления метастазов в головной мозг.

У больных раком легкого от выявления до возникновения интракраниальных метастазов наблюдался самый короткий латентный период, в среднем 6-9 месяцев. Для почечно-клеточного рака интервал составил приблизительно 1 год. У пациентов с раком молочной железы, толстой кишки и меланомой распространение метастазов в головной мозг средний латентный период был 1,5-2 года. Из 21 пациента — 6 умерли (28,5%), из них три пациента с раком легких, по причине прогрессирования основного заболевания и появлением новых метастазов в других органах.

Из умерших пациентов продолжительность жизни после проведения радиохирургии, составила, у 3 пациентов с раком легких — 3, 8 и 10 месяцев, у пациентки с раком молочной железы — 5 месяцев, с анонимным метастазом — 6 месяцев и с раком прямой кишки — 8 месяцев. После проведения РХ 15 пациентов (71,4%) живы. В среднем продолжительность жизни после РХ составляет 7 месяцев. Больше всего пациентов (6 наблюдений), с 8-месячной выживаемостью. Минимальная — 3 месяца (при раке легкого), максимальная в 4 случаях — 10 месяцев и в 2 случаях — 12 месяцев (при меланоме и раке почки). Причем, при раке почки наблюдалась выраженная положительная динамика после РХ, в виде значительного уменьшения размеров очага в процессе динамического контроля за ним, уменьшения зоны отека и изменения характера накопления контраста. От уменьшения интенсивности и усиления неоднородности накопления контраста, с формированием зоны центрального некроза, до полного исчезновения его накопления. А также в виде уменьшения локального кровотока по данным МСКТ-перфузии.

Локальный контроль опухоли

Радиохирургия был использована для лечения 21 опухоли у 21 больного. МРТ-исследования были использованы для оценки всех 21 опухолей. Размеры опухоли включали аксиальный, передне-задний и вертикальный размеры.

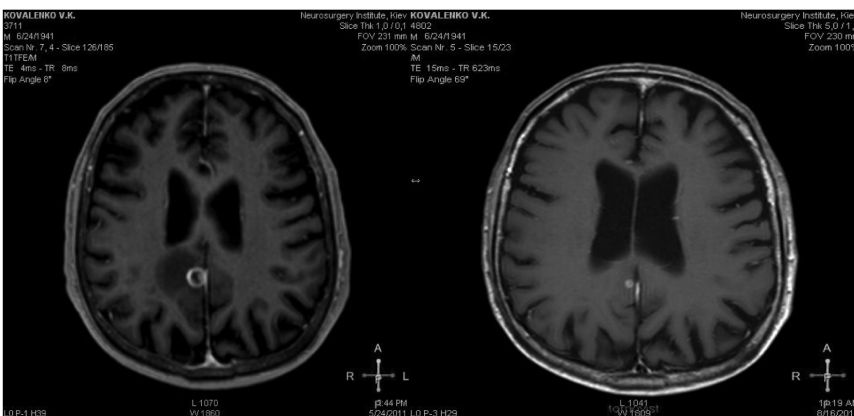


Рис. 1. МР-изображения метастаза аденокарциномы легкого до и после радиохирургии с помощью линейного ускорителя "Трилоджи". Аксиальное изображение слева с в/в контрастированием демонстрирует солитарный метастаз правой теменной области, аналогичное аксиальное изображения справа этой же области по истечении 8 месяцев после радиохирургии демонстрирует существенное уменьшение в размерах метастаза.

По данным последующей визуализации локальный контроль опухоли был достигнут в 17 (81%) из 21 опухоли.

У двух пациентов радиологические данные подтвердили продолженный рост опухолей, которые предварительно подвергались радиохирургии и фракционной лучевой терапии.

У троих пациентов (11%) при последующей визуализации были обнаружены новые метастазы в головном мозге. Один из этих пациентов прошел повторный курс радиохирургии, двое других — дополнительную лучевую терапию всего головного мозга (ОВМ).

Метастазы головного мозга являются наиболее часто встречаемым видом внутримозговых опухолей, что подтверждается данными нейровизуализации и секционных патологоанатомических исследований [1; 4; 13]. У большого количества пациентов с первичным раком (от 30 до 80%) метастазы диагностируются в ходе развития основного заболевания, у 10-15% пациентов метастазы представляют часть первичного диагноза или единственного проявления рецидива [3; 10; 19]. При отсутствии какого-либо лечения средний показатель выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг составляет от 6 до 12 недель [5; 6].

Частое распространения метастазов в головной мозг, высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с метастазами в головной мозг, сегодня заставляют большинство центров пропагандировать использование профилактической лучевой терапии среди пациентов с первичным раком различной локализации [2; 13; 17]. Фракционная лучевая терапия увеличивает показатель средней продолжительности жизни от 4 до 5 месяцев [4; 5; 17]. Большинство центров используют от 30 до 40 Гр свыше 10 до 20 фракций [13; 17; 19]. В нашем исследовании 2 пациента прошли курс предварительной фракционной лучевой терапии.

Операционная хирургия также является важной частью лечения метастазов в головной мозг, однако, например, хирургия при метастазах мелкоклеточного рака легкого применяется значительно реже, чем при других видах рака (например, немелкоклеточного). По данным последних серий операционной хирургии в сочетании с фракционной лучевой терапией показатель выживаемости пациентов составляет от 10 до 14 месяцев, хотя количество публикаций такого рода данных ограничено [5; 17].

Средний показатель выживаемости при хирургическом лечении пациентов с множественными опухолями, как правило, ниже [5; 15]. Показатель смертности в 1,3% указывается в большой серии исследований по данным хирургических операций [3; 6]. Оперативная хирургия рекомендуется ограниченному количеству пациентов, у которых наблюдается положительная динамика основного заболевания и одиночные метастазы [14; 17].

По данным мировой литературы у пациентов с метастазами различного происхождения в головной мозг, лучшие результаты хирургических операций были достигнуты в случаях единичных метастазов, опухолей с хирургически удобным досту-

пом и у больных без активного системного заболевания [3; 14; 17; 20].

Радиохирургия солидных метастазов головного мозга назначается для локального контроля опухоли, для стабилизации или улучшения клинической симптоматики, а также для повышения показателя выживаемости.

Как правило, в Северной Америке, пациентам с крупными одиночными симптоматическими метастазами головного мозга и позитивной динамикой первичного заболевания назначается операционная хирургия. В университете Питтсбурга радиохирургия назначается при выполнении следующих условий: 1) наличие у пациента от одного до шести метастазов, первично прошедших лечение ОВМ и расположенных в местах, невозможных для хирургической операции; 2) продолженный рост минимум одной опухоли после фракционной лучевой терапии; 3) МР-изображения рецидива опухоли или наличия её остатков после предварительной операционной хирургии и ОВМ.

После радиохирургии, каждый пациент должен находиться под клиническим и нейрорадиологическим наблюдением. Нейровизуализация после радиохирургии подразумевает МРТ-исследования с контрастом или КТ, если МРТ невозможно в силу каких-либо причин. В любом случае, тонкосрезовые аксиальные и коронарные срезы необходимы для обнаружения изменений в размерах опухоли, а также диагностики новых метастазов.

Данные нашего исследования установили связь между показателем индекса Карновского, объемом опухоли, интервалом времени между диагностикой первичного заболевания и развития метастазов в головной мозг. Локальный контроль опухоли был достигнут в 81% случаях СМГМ стереотаксической радиохирургией.

Учитывая высокую степень распространения метастазов в головной мозг у пациентов с раком легкого, почек, кишечника и меланоме и простоту получения изображений головного мозга, нейровизуализация может быть очень полезной для выявления метастазов на этапе их появления при отсутствии симптомов. Остается проследить влияние ранней диагностики метастазов и их лечения радиохирургией, а также другими методами на увеличение показателя выживаемости.

Как показывают многочисленные данные, пациенты после проведения СРХ зачастую умирают от прогрессирования первичного заболевания, но не от внутримозговых вторичных метастазов [2; 5; 6; 11]. В наших исследованиях из 21 пациента — 6 умерли (28,5%), из них три пациента с раком легких, по причине прогрессирования основного заболевания и появления новых метастазов в других органах. Таким образом, необходимо делать акцент на комплексном подходе, а не только на лечении внутримозгового заболевания. Высокий показатель выживаемости с внутримозговым заболеванием может предполагать более агрессивное лечение метастазов как первичной локализации, так и последующей, экстракраниальной.

Стереотаксическая радиохирургия представляет собой эффективный метод лечения метастазов в головной мозг и их рецидивов. Лечение метастазов в головной мозг методом радиохирургии может повысить показатель выживаемости и облегчить локальный контроль за опухолями головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, В.В. Костюченко, И.Н. Пронин, М.Б. Долгушин, В.А. Лошаков // Радиохирургическое лечение внутримозговых метастазов с применением установки "Гамма-нож" // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко № 1, — стр.13-18. — 2010.
2. Jawahar A.; Matthew R.E.; Minagar A. et al. //Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis// J Neurosurgery, 100, 5, 842-7. 2004.
3. Голанов А.В., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., Маряшев С.А., Яковлев С.Б., Лубнин А.Ю., Серова Н.К., Никонова Н.Г. // Первый опыт применения установки "Гамма-нож" для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований // Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, № 1, стр. 3-10, 2007 г.
4. Ewend M.G., Elbabaa S., Carey L.A. //Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases// Neurosurgery Nov; 57(5 Suppl):S66-77 2005.
5. Modha A., Shepard S., Gutin Ph.//Surgery of brain metastasis — Is there still a place for it?//J Neuro-Oncology 75: 21-29; 2005.
6. Aoyama H., Shirato H., Tago M. et al. //Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.//JAMA. Jun. 7, 295:2483-91, 2006
7. Gavrilovic I., Posner J.//Brain metastasis: epidemiology and pathophysiology//J Neuro-Oncology 75:5-14; 2005
8. Gerosa M., Nicolato A., Foroni R. et al. //Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option//Journal of neurosurg, 97, 5 Suppl, 515-24, 2002
9. Hasegawa T., Kondziolka D., Flickinger J. et al. //Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy?//Neurosurgery, 52, 6, 1318-26, 2003
10. Hasegawa T., Kondziolka D., Flickinger J. et al. //Stereotactic radiosurgery for brain metastases from gastrointestinal tract cancer// Surgical neurology, 60, 6, 506-14, 2003;
11. Jagannathan J., Petit J., Balsara K. et al. //Long-term survival after gamma knife radiosurgery for primary and metastatic brain tumors//American journal of clinical oncology, 27, 5, 441-4, 2004
12. Koc M.; McGregor J.; Grecula J. et al. //Gamma Knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors//Journal of neuro-oncology, 71, 3, 307-13, 2005;
13. Kondziolka D., Niranjan A., Flickinger J. et al. //Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: The patients' perspective regarding complications//American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials, 28, 2, 173-179, 2005
14. Lindquist C.//Gamma knife surgery for recurrent solitary metastasis of a cerebral hypernephroma: case report//Neurosurgery. Nov; 25(5):802-4, 1989
15. Lippitz B.//Gamma Knife radiosurgery in the minimal invasive treatment of brain metastases: The state-of-the-art//Rivista Medica, 11, 1-2, 31-37, 2005
16. Mingione V., Oliveira M.; Prasad D. et al. //Gamma surgery for melanoma metastases in the brain //J Neurosurg, 96, 3, 544-551, 2002
17. Muacevic A., Kreth F.W., Horstmann G.A., et al. // Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter//J. Neurosurg. Jul 91(1): 35-43, 1999
18. Pan H., Sheehan J., Stroila M. et al. //Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer// Journal of neurosurgery, 102, 128-33, 2005
19. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. //Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial//JAMA. Nov 4; 280(17):1485-9, 1998
20. Sheehan J., Kondziolka D., Flickinger J. et al. // Radiosurgery for patients with recurrent small cell lung carcinoma metastatic to the brain: outcomes and prognostic factors//J Neurosurg (Suppl) 102:247-254, 2005
21. Shuto T., Fujino H., Asada H. et al. //Gamma knife radiosurgery for metastatic tumours in the brain stem//Acta neurochirurgica, 145, 9, 755-60, 2003
22. Siomin V., Vogelbaum M., Kanner A. et al. //Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery//Journal of neuro-oncology, 67, 1-2, 115-21, 2004

РЕЗЮМЕ. У наведеній роботі розглядаються результати радіохірургічного лікування солітарних метастазів головного мозку у 21 пацієнта за період з листопада 2010 по березень 2012 року
Ключові слова: солітарний метастаз головного мозку, радіохірургія

SUMMARY. In the resulted work results are examined radiosurgery treatment of solitary cerebral metastases for a 21 patient for the period from November 2010 till March, 2012
Key words: solitary cerebral metastases, radiosurgery.