

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Грязов А.Б.

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

ВСТУПЛЕНИЕ

Меланома кожи (МК) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, метастазирующей в головной мозг. Частота метастазирования составляет от 10 до 40% пациентов [1, 2]. Метастатические опухоли меланомы кожи, как и первичная опухоль, являются радиорезистентными. Лечение этой патологии является актуальной проблемой и соответственно, трудно-выполнимой задачей [3, 4].

Общепринятые методы лечения метастазов меланомы кожи (ММК) в головной мозг: хирургическое удаление опухоли, облучение всего головного мозга (ОВГМ), иммуно- и химиотерапия, являются малоэффективными [5, 6].

Возлагается серьезная надежда на стереотаксическую радиохирургию (СРХ) [7, 8], но и ее возможности ограничены вследствие радиорезистентности метастазов. Особенно это касается метастазов больших размеров [9,10]. Поэтому поиск путей повышения радиочувствительности метастазов МК в головной мозг и, соответственно, эффективности радиохирургического их лечения является актуальным исследованием.

Цель работы – повысить эффективность радиохирургического лечения больных метастазами в головной мозг МК путем применения радиосенсибилизаторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пролечены 48 пациентов с метастазами в головной мозг МК. Когорта пациентов разделена на 2 группы:

1. Основная группа – 34 больных (100 метастатических очагов). СРХ у этих пациентов проводилась с использованием метронидазола и ниморазола в качестве радиосенсибилизаторов.

2. Контрольная группа – 14 больных (40 метастатических опухолей). Радиохирургическое лечение этих пациентов осуществлялось без приема радиосенсибилизаторов.

Средний возраст больных составил 42 года. Диапазон от 28 до 70 лет. Мужчин было 25, женщин – 23.

Из 48 пациентов у 27 метастазы были солитарными, у 10 – множественными (от 4 до 12 очагов) и 11 больных были с единичными метастазами. У 25 лиц метастазы относились к категории больших размеров (10 см³). Средний объем метастазов составил 4,0 см³. Диапазон от 0,2 до 43,4 см³. У

40 больных локализация метастазов была супратенториальная.

Метастатические опухоли облучали по методике с 5 или с 8-12 направлений в зависимости от показателей beamlets. Чаще всего использовали методику Dyn Arc+ IMRT.

Однофракционная СРХ осуществлена в 41 случае с медианой дозы 17 Гр (диапазон от 12 до 24 Гр). Мультифракционная СРХ применена в 7 случаях, в среднем в 4 фракции (диапазон 3-5), с медианой дозы 26,5 Гр (диапазон 24-40 Гр).

Общее состояние больных оценивали по шкале Карновски. Индекс Карновски составил в среднем 70 баллов.

Прогноз заболевания определяли по таким основным критериям, как:

1. Размер опухоли (количество очагов).
2. Подведение тумороцидной дозы, использование радиосенсибилизаторов.
3. Ранний ответ опухоли на проведенное лечение.

По окончании лечения больные проходили МРТ-исследование в динамике через 1, 3, 6 недель, а последующие обследования через 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов радиохирургического лечения больных с метастазами меланомы кожи в головной мозг оценивали по следующим данным:

1. Ранний ответ метастатических опухолей на радиохирургию.
2. Уменьшение зоны отека.
3. Регрессия неврологической симптоматики.
4. Локальный контроль опухоли в течение 6 и 12 месяцев.
5. Постлучевые осложнения. Средняя продолжительность жизни (табл.).

В качестве важного прогностического фактора рассматривали ранний ответ опухоли на проведенное лечение. У пациентов основной группы, которым СРХ проводили с предшествующей радиосенсибилизацией опухолей, ранний ответ получен у 23 (67,6%) пациентов из 34 больных. Яркий пример раннего ответа большой опухоли (объем 10,2 см³) и последующей ее регрессии представлен на рис. 1. В контрольной группе изменений в метастатических очагах через одну неделю после СРХ не наблюдалось. У пациентов этой группы частичная регрессия отмечалась спустя 3-4 месяца (рис. 2).

Характеристики ефективності радіохірургії в основній і контрольній групі через тиждень після СРХ з показателями дальнішого локального контролю росту опухолі і виживаємості

Група/ характеристики	Групи больних	
	Исследуемая группа (n=34) абс. (%)	Контрольная группа (n=14) абс. (%)
1. Ранний ответ	23 (67,6%)	0
2. Уменьшение зоны отека	14 (41,2%)	2 (14,3%)
3. Регрессия неврологической симптоматики	22 (64,7%)	2 (14,3%)
4. Локальный контроль роста опухоли за 6 и 12 месяцев	31 (91,2%) и 28 (82,4%)	12 (85,7%) и 9 (64,2%)
5. Постлучевые реакции, повреждения, осложнения	Транзиторная лучевая реакция	3 (8,8%)
	Псевдопрогрессия	3 (8,8%)
	Радионекроз	3 (8,8%)
6. Рецидив внутримозговой опухоли	4 (11,8%)	5 (35,7%)
7. Средняя продолжительность жизни	12 месяцев	8 месяцев

Примечание. РС – радиосенсибилизация; М+ – метронидазол; Н+ – ниморазол.

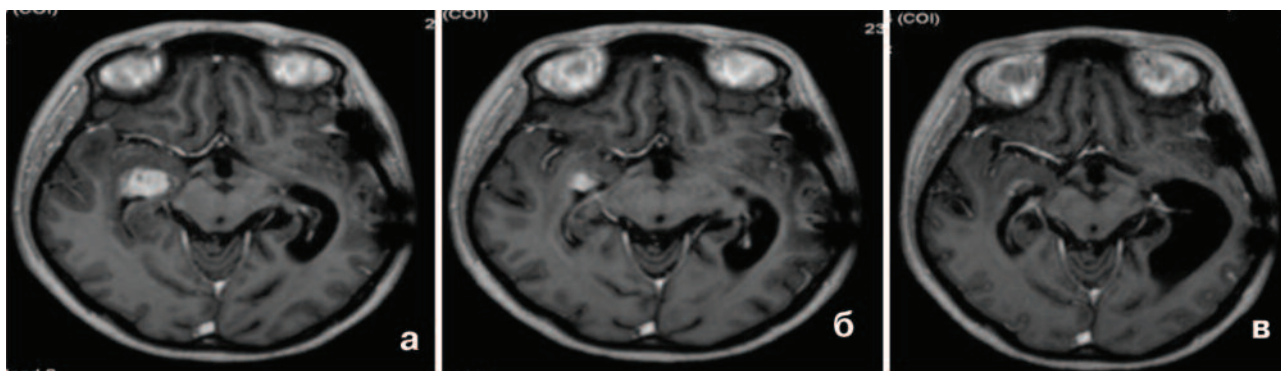


Рис. 1. Большой метастаз опухоли МК в правую височную область: **а** – до лечения; **б** – через неделю после лечения уменьшение объема опухоли на 68,4%; **в** – через 3 месяца после лечения. Полный регресс

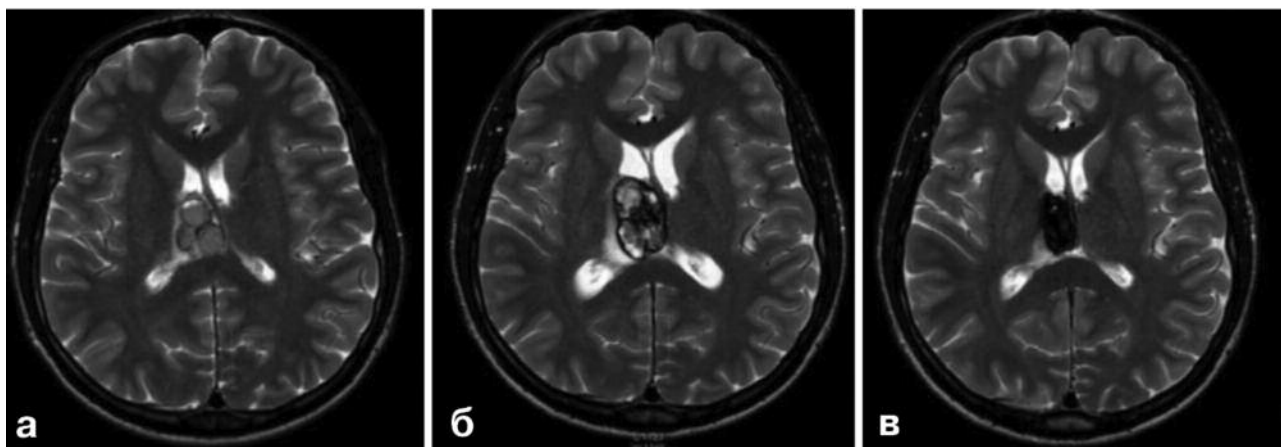


Рис. 2. Солитарный метастаз в срединные структуры мозга: **а** – до лечения; **б** – через 4 месяца после лечения; **в** – через 7 месяцев после лечения. Частичная регрессия

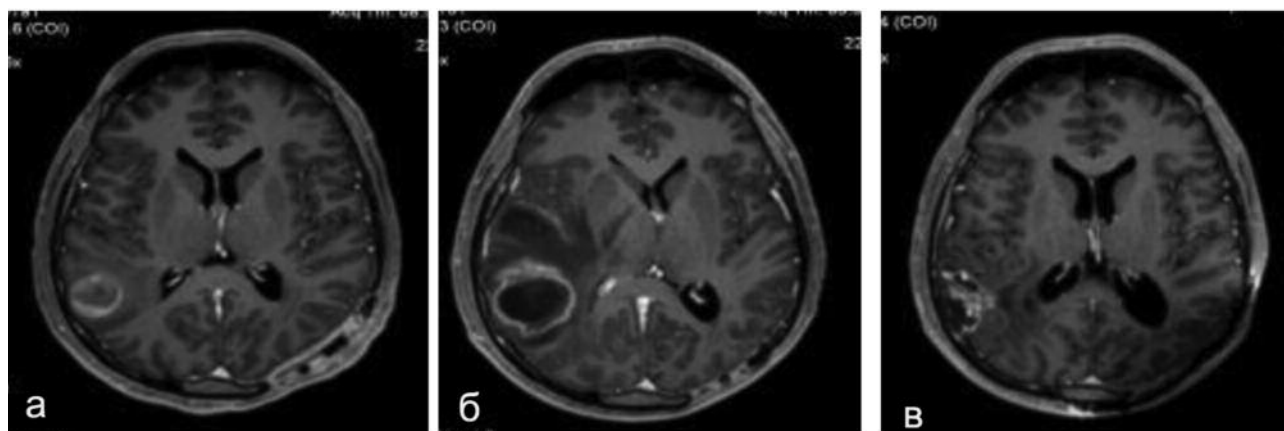


Рис. 3. Постлучевой радионекроз: **а** – метастатический очаг до лечения; **б** – через 6 месяцев после СРХ. Увеличение зоны отека, увеличение очага на 120%; **в** – через 20 месяцев после СРХ. Частичная регрессия очага. Стабилизация процесса

Интересно отметить, что у лиц основной группы с множественными метастазами признаки раннего ответа опухоли на СРХ сопровождались уменьшением зоны отека у 14 (41,2%) больных и редукцией неврологической симптоматики у 22 (64,7%) пациентов. В контрольной группе эти признаки определялись лишь у 2 (14,3%) больных, то есть в 4,5 раза реже по сравнению с исследуемой группой.

Локальный контроль роста опухоли через 6 и 12 месяцев в основной группе наблюдался у 31 (91,2%) и 28 (82,4%) больных. В контрольной группе этот показатель отмечен соответственно у 12 (85,7%) и 9 (64,2%) пациентов.

В промежутке времени от 2 до 4 недель после окончания радиохирургического лечения диагностировали постлучевые реакции. Транзиторная лучевая реакция имела место у 3 (8,8%) больных из основной группы и у 2 (14,3%) пациентов контрольной группы.

В период наблюдения от 2 до 6 месяцев у 3 (8,8%) пациентов исследуемой группы развилась псевдопрогрессия. В контрольной группе псевдопрогрессия отмечена также у 3 (21,4%) больных, что в 2,5 раза чаще, чем в исследуемой группе. Она проявлялась гипертензией и незначительно выраженным судорожным синдромом, которые купировались противоотечной и противосудорожной терапией.

После проведения СРХ-лечения в последующий период наблюдения в сроки от 6 до 16 месяцев у 3 (8,8%) пациентов исследуемой группы развился радионекроз. В контрольной группе через 14 месяцев после лечения радионекроз отмечен у 1 (7,1%) больного. Он сопровождался увеличением объема очагов и нарастанием зоны отека без выраженных клинических проявлений (рис. 3).

Этим больным проводили противоотечную терапию. При контрольном МРТ в динамике через каждые 4-5 месяцев процесс регрессировал. Наступила стабилизация.

Локальный рецидив опухоли диагностировали у 4 (11,7%) пациентов основной группы (в сроки от

6 до 28 месяцев) и у 5 (35,7%) больных контрольной группы (в сроки от 5 до 26 месяцев). Таким образом, частота рецидивирования опухолей в контрольной группе оказалась в 3 раза выше. Все этим больным было проведено повторное лучевое лечение.

Согласно полученным нами данным, общая выживаемость больных в исследуемой группе составила 12 месяцев, а в контрольной группе – 8 месяцев.

В целом в период диспансерного наблюдения в течение 5 лет после СРХ из 48 больных 30 умерли от прогрессирования первичной опухоли и множественных экстракраниальных метастазов в другие органы и системы. От прогрессирования внутримозговых очагов умерли 4 (8,3%) человека. От неонкологической патологии умерли 2 (4,1%) больных. Живы 12 (25%) пациентов.

Таким образом, показатели эффективности радиохирургического лечения лучше в группе больных, которым лечение проводили с предшествующей радиосенсибилизацией опухоли. У пациентов, лечение которых осуществляли без радиосенсибилизации, эти показатели существенно ниже (табл.).

ВЫВОДЫ

Радиохирургическое лечение метастатических опухолей меланомы кожи в головной мозг с предшествующей радиосенсибилизацией существенно повышает его эффективность. Радиосенсибилизация опухолей не увеличивает побочные эффекты радиохирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patchell R.A. The management of brain metastases // *Cancer Treat Rev.* – 2003. – 29. – P. 533-540.
2. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. 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. – P. 655-661.
3. Elaimy A.L., Mackay A.R., Lamoreaux W.T., Fairbanks R.K., Demakas J.J., Cooke B.S., Lee C.M. Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with

metastatic brain tumors // *World Neurosurg.* – 2011. – 75. – P. 673-683.

4. Sampson J.H., Carter J.H. Jr., Friedman A.H., Seigler H.F. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma // *J Neurosurg.* — 1998. – 88. – P. 11-20.

5. Manon R., O'Neill A., Knisely J., Werner-Wasik M., Lazarus H.M., Wagner H., Gilbert M., Mehta M. 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. – P. 8870-8876.

6. Samlowski W.E., Watson G.A., Wang M., Rao G., Klimo P. Jr., Boucher K., Shrieve D.C., Jensen R.L. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS) // *Cancer.* – 2007. – 109. – P. 1855-1862.

7. 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. – P. 150-159.

8. Lwu S., Goetz P., Monsalves E., Aryaee M., Ebinu J., Laperriere N., Menard C., Chung C., Millar B.A., Kulkarni A.V., Bernstein M., Zadeh G. Stereotactic radiosurgery for the treatment of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases // *Oncol Rep.* – 2013 Feb. – 29 (2). – P. 407-12.

9. Fokas E., Henzel M., Surber G., Kleinert G., Hamm K., Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases // *J Neurooncol.* – 2012. – 109. – P. 91-98.

10. Wegner R.E., Leeman J.E., Kabolzadeh P., Rwigema J.C., Mintz A.H., Burton S.A., Heron D.E. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases // *Am J Clin Oncol.* – 2013.

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Грязов А.Б.

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

РЕЗЮМЕ. Цель – в связи с радиорезистентностью метастатических опухолей меланомы кожи в головной мозг повысить эффективность радиохирургического лечения путем проведения радиосенсибилизации опухолей. Проведено радиохирургическое лечение 48 больных с метастазами меланомы кожи в головной мозг. 34 пациентам радиохирургия выполнялась с предшествующей радиосенсибилизацией опухолей метронидазолом и ниморазолом. У 14 пациентов радиохирургическое лечение осуществляли без радиосенсибилизации опухолей (контрольная группа). В зависимости от размеров опухолей и количества очагов стереотаксическая радиохирургия проводилась за одну или несколько фракций в суммарных дозах от 12 до 40 Гр. В исследуемой группе больных ранний ответ опухоли на лечение получен у 23 (67,6%) пациентов. В контрольной группе – ни у одного. Локальный контроль роста опухоли в течение 6 и 12 месяцев у больных в исследуемой группе констатирован соответственно 31 (91,2%) и 28 (82,4%) больных. В контрольной группе этот показатель отмечен у 12 (85,7%) и у 9 (64,2%) пациентов, а средняя выживаемость больных в этих группах составила 12 месяцев и 8 месяцев соответственно.

Ключевые слова: головной мозг, метастазы меланомы, радиохирургия, радиосенсибилизация.

РАДІОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ МЕЛАНОМИ ШКІРИ В ГОЛОВНИЙ МОЗОК

Грязов А.Б.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета – у зв'язку з радіорезистентністю метастатичних пухлин меланоми шкіри в головний мозок підвищити ефективність радіохірургічного лікування шляхом проведення радіосенсибілізації пухлин. Проведено радіохірургічне лікування 48 хворих з метастазами меланоми шкіри в головний мозок. 34 пацієнтам радіохірургія виконувалась із попередньою радіосенсибілізацією пухлин метронидазолом і ниморазолом. У 14 пацієнтів радіохірургічне лікування здійснювали без радіосенсибілізації пухлин (контрольна група). Залежно від розмірів пухлин і кількості вогнищ стереотаксична радіохірургія проводилась за одну чи кілька фракцій у сумарних дозах від 12 до 40 Гр. В досліджуваній групі хворих рання відповідь пухлини на лікування отримана у 23 (67,6%) пацієнтів. У контрольній групі – жодного відпаду. Локальний контроль росту пухлини протягом 6 і 12 місяців у хворих досліджуваної групи констатовано відповідно у 31 (91,2%) і 28 (82,4%) хворих. У контрольній групі цей показник відмічено у 12 (85,7%) і у 9 (64,2%) пацієнтів, а середня виживаність хворих в цих групах склала 12 і 8 місяців відповідно.

Ключові слова: головний мозок, метастази меланоми, радіохірургія, радіосенсибілізація.

RADIOSURGERY FOR BRAIN METASTATIC MELANOMA

Gryazov A.B.

GU «Institute of neurosurgery the name of akad. A.P.Romodanova NAMN Ukraine» Kiev, Ukraine
Department of radioneurosurgery

SUMMARY. Purpose — in connection with radioresistance of tumors metastatic melanoma to the brain, using radiosurgical treatment effectiveness through radiosensitizers tumors. A radiosurgical treatment of 48 patients with metastatic melanoma to the brain. Radiosurgery 34 patients performed the previous radiosensibilization tumors metronidazolom and nimorazol. In 14 patients with no radiosurgical treatment performed radiosensitization of tumors (control group). Depending on the size and number of tumor foci stereotactic radiosurgery was performed by one or more factions in a total dose of 12 to 40 Gy. In the study group of patients with early tumor response to treatment obtained in 23 (67.6%) patients. In the control group — no noil. Local control of tumor during 6 months and 12 patients in the study group stated in accordance with 31 (91.2%) and 28 (82.4%) patients. In the control group this index was observed in 12 (85.7%) and in 9 (64.2%) patients, and the average survival of patients in these groups was 12 months and 8 months respectively.

Keywords: brain metastases, melanoma, stereotactic radiosurgery, radiosensitizers.