

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ НА АППАРАТЕ ГАММА-НОЖ (LEKSELL GAMMA KNIFE)

А.В. Кузьмин, И.С. Зубаткина, П.И. Иванов, А.В. Воробьёв, А.И. Любинский
Радиохирургический Центр МИБС, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: меланома, радиохирургия

Меланома занимает третье место среди первичных опухолей по частоте метастазирования в ЦНС после рака легкого и рака молочной железы [1, 3]. По имеющимся в литературе данным, метастазы в головной мозг выявляются у 10–70% пациентов с диагностированной меланомой 4-й степени. Выживаемость таких пациентов без лечения варьирует от 2,75 до 4 мес, причем большинство пациентов погибают от осложнений, связанных с метастатическим поражением ЦНС [12, 13, 19, 20]. Долгое время стандартным лечением метастазов головного мозга являлись хирургическое удаление наиболее значимых и больших очагов, а также лучевая терапия на область головного мозга (WBRT) [2, 7–11]).

Стереотаксическая радиохирургия стала высокоэффективным неинвазивным дополнением к комплексной терапии и в дальнейшем альтернативой хирургическому удалению и радиотерапии [15, 17], так как позволяет осуществить локальный контроль метастазов головного мозга радиорезистентных опухолей, таких как саркома, карцинома почки и меланома [4–6, 14, 16, 18, 21].

Чтобы понять факторы, влияющие на опухолевый ответ, мы провели исследование результатов лечения метастазов меланомы в головной мозг с использованием установки для проведения радиохирургических операций – Leksell Gamma-Knife 4C.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 57 больных с метастатическим поражением головного мозга. Все пациенты подвергались стереотаксической хирургии на аппарате «Гамма-нож» в период с 2009 по 2012 г.

В исследование были включены 33 мужчины и 24 женщины. Возраст колебался в пределах от 24 до 76 лет и в среднем составил 52 года. Состояние пациентов на момент лечения, оцененное по шкале Карновского, варьировало в пределах от 50 до 90 баллов (табл. 1).

Количество метастазов в головной мозг у одного пациента варьировало в пределах от 1 до 78 и в среднем составило 11 метастазов. Поражение ствола головного мозга выявлено у 7 больных. Канцероматоз оболочек головного мозга выявлен у одного пациента.

До сеанса радиохирургии большинству пациентов (46) было выполнено хирургическое удаление первичного очага, 26 пациентов получили системную химиотерапию. В связи с диагностированным

Таблица 1. Структура группы исследования

Характеристика	Значение
Средний возраст: мин. макс.	52 года 24 года 76 лет
Статус Карновского: 50 60 70 80 90	2 5 20 18 11
Количество метастазов: среднее значение 1 2–3 4–10 11–20 >20	16 (от 1 до 78) 4 9 20 9 15

метастатическим поражением головного мозга 20 пациентам выполнялось хирургическое вмешательство, два пациента получили лучевую терапию на область головного мозга (WBRT).

57 пациентам была выполнена 101 радиохирургическая операция, в результате которых лечению подверглись 729 метастатических очагов. По локализации метастазов в головном мозге распределение

Адрес для корреспонденции

Кузьмин А.В.
E-mail: alexB696OE@yandex.ru

было следующим: лобная доля — 295 опухолей, височная доля — 141, затылочная доля — 88, теменная доля — 81, мозжечок — 66, таламус — 11, ствол головного мозга — 8, другие локализации — 39.

Техника проведения стереотаксической радиохирургии

Лечение проводилось на аппарате **Leksell Gamma Knife 4C** — радиохирургической установке производства шведской компании Elekta. Источниками ионизирующего излучения в гамма-ноже являются 201 источник ^{60}Co с начальной активностью около 30 Ки (1.1 ТБк) каждый. В начале лечения на голове пациента под местной анестезией четырьмя алюминиевыми винтами фиксировалась стереотаксическая рама (Leksell Coordinate Frame G). Всем пациентам до начала лечения выполнялось МРТ-исследование головного мозга (режим T1 и T1 с контрастом с толщиной среза 1 мм и режим T2 с толщиной среза 2 мм) с использованием локализаторов, обеспечивающих привязку томографических координат к координатам рамы. Компьютерное планирование облучения производилось с использованием планирующей станции Leksell Gamma Plan 8.3.

Среднее значение дозы, подведенной к краю опухоли, составило 21 Гр (от 10 до 25 Гр). Среднее значение максимальной дозы, подведенной к опухоли, составило 32,8 Гр (от 14,3 до 55 Гр) (табл. 2). Средний объем пролеченного очага у одного пациента составил 1,1 см³ (от 0,001 до 28,2 см³).

Средний объем головного мозга, облученный дозой 10 Гр, составил 39,07 см³ (от 0,71 до 133 см³). Средняя доза, подведенная на весь головной мозг, составила 1,51 Гр (от 0,2 до 3,4 Гр).

Таблица 2. Основные параметры радиохирургического лечения

Параметр	Значение
Количество радиохирургических операций:	
1	30
2	16
3	6
4	4
5	1
Средний объем опухоли, см ³	1,1
Средняя максимальная доза, Гр	32,8
Средняя доза по краю опухоли, Гр	21

После проведения сеанса стереотаксической радиохирургии пациенты находились под динамическим наблюдением. МРТ-исследование головного мозга проводилось с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение всего срока наблюдения.

Статистическая обработка данных

При статистической обработке материала были применены метод Kaplan-Meier, log-rank test, Cox proportional hazards model. Во всех случаях значение вероятности $<0,05$ принималось как статистически значимое.

Результаты

Из всей группы пролеченных больных оценка динамики процесса с помощью МРТ выполнена 46 (81%) пациентам.

Трехмесячная безрецидивная выживаемость составила 73% (33 пациента), шестимесячная безрецидивная выживаемость — 24% (11 пациентов), двенадцатимесячная безрецидивная выживаемость — 7% (3 пациента).

Из пролеченных 729 метастатических очагов прослежена и оценена динамика изменений 550 (75,4%) очагов. Среди них 365 (66,3%) опухолей уменьшились в размерах, 40 (7,3%) очагов исчезли, остались без значимых изменений 103 (18,8%) очага, увеличились в размере 42 (7,6%) очага.

Общая выживаемость

На момент статистической обработки материала 19 (33%) больных были живы, 38 (67%) пациентов скончались. Средняя общая продолжительность жизни с момента первой радиохирургической операции составила 7,2 мес. График общей выживаемости представлен на рис. 1. Показатель общей 6-месячной выживаемости составил 70% (40 больных), показатель однолетней выживаемости оказался равен 35% (20 пациентов). У одного пациента продолжительность жизни составила более 18 мес после операции.

Показатели шестимесячной и однолетней выживаемости 8 больных с метастатическим поражением ствола головного мозга составили 41,6% (5 пациентов) и 16,6% (2 пациента) соответственно. Средняя

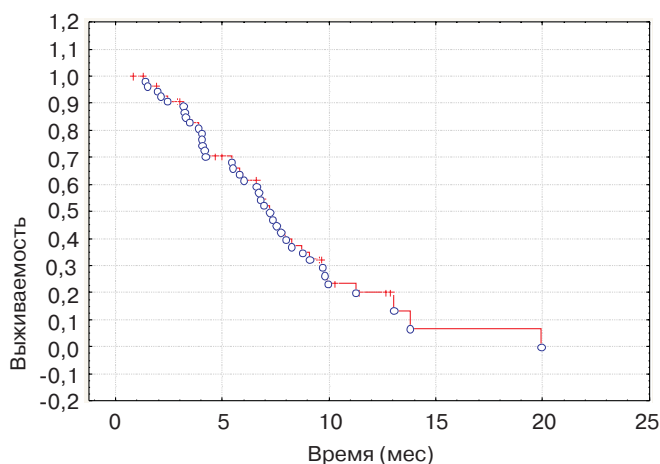


Рис. 1. График общей выживаемости пациентов, подвергнувшихся радиохирургическому лечению

продолжительность жизни больных в данной группе составила 3,2 мес. Показатели шестимесячной и однолетней выживаемости 88 больных без признаков метастатического поражения ствола головного мозга составили 69,3% (61 пациент) и 27,3% (24 больных) соответственно. Средняя продолжительность жизни больных в данной группе составила 7,3 мес. Различия в показателях средней продолжительности жизни были статистически незначимы ($p=0,7$) (рис. 2).

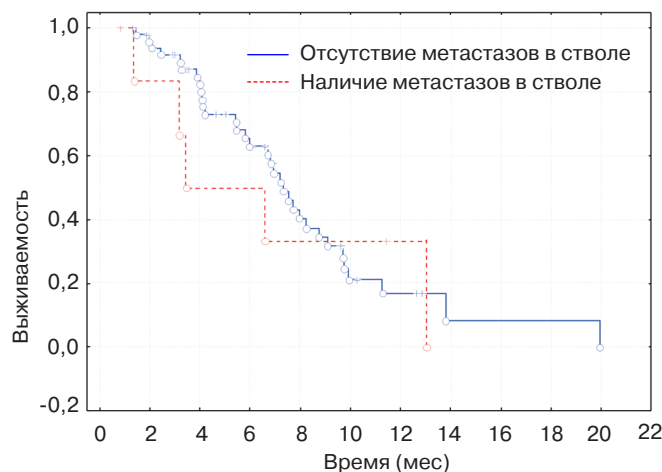


Рис. 2. График выживаемости пациентов в зависимости от наличия метастазов в стволе головного мозга

Показатели шестимесячной и однолетней выживаемости больных в зависимости от количества метастатических очагов представлены в табл. 3. Различия в показателях средней продолжительности жизни были статистически незначимы ($p=0,3$) (рис. 3).

Таблица 3. Данные шестимесячной и однолетней выживаемости в зависимости от количества метастазов

Количество метастазов	Количество больных	Шестимесячная выживаемость	Однолетняя выживаемость	Средняя продолжительность жизни (мес)
1	4	75,0% (3)	50,0% (2)	8,1
2–3	9	88,9% (8)	44,4% (4)	9,1
4–10	20	65,0% (13)	35,0% (7)	7,2
11–20	9	77,8% (7)	44,4% (4)	7,9
>20	15	60,0% (9)	20,0% (3)	6,6

Таблица 4/ Данные однофакторного регрессионного анализа зависимости продолжительности жизни от некоторых факторов

Параметр	Значение p	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Возраст	0,033	0,020
Статус Карновского	0,478	0,158
Количество метастазов	0,668	0,830
Количество метастазов по группам	0,320	0,138
Поражение ствола мозга	0,629	0,521
Нейрохирургическая операция	0,824	0,179
Системная химиотерапия	0,230	0,764
Резекция первичного очага	0,208	0,077
Появление нового метастатического очага	0,016	0,002

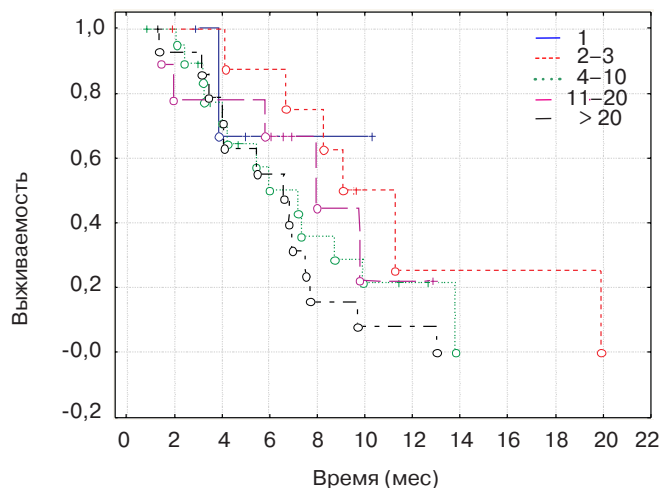


Рис. 3. График выживаемости пациентов, в зависимости от количества метастазов в головном мозге

При проведении однофакторного регрессионного анализа выявлена статистически значимая зависимость между продолжительностью жизни и такими факторами, как возраст пациента и появление нового очага. Также был выполнен многофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Согласно полученным результатам, факторами, достоверно влияющими на продолжительность жизни больных, являются возраст и факт появления новых метастатических очагов (табл. 4).

Местный ответ

При однофакторном анализе выявлена статистически достоверная зависимость местного ответа от объема опухоли ($p=0,03$) (табл. 5).

Таблица 5. Данные однофакторного анализа зависимости местного ответа от объема опухоли

Объем опухоли, см ³ (число очагов)	Не изменились, %	Увеличились, %	Исчезли, %	Уменьшились, %
<1 (448)	19,9 (89)	6,0 (27)	8,7 (39)	65,4 (293)
1–3 (58)	17,2 (10)	15,5 (9)	1,7 (1)	65,6 (38)
4–10 (29)	10,3 (3)	10,3 (3)	0	79,4 (23)
11–20 (11)	9,1 (1)	18,1 (2)	0	72,8 (8)
>20 (3)	0	33,3 (1)	0	66,7 (2)

При однофакторном анализе выявлена достоверная зависимость между значением краевой дозы и ответом опухоли на проводимое лечение ($p < 0,001$). При сравнительной оценке эффективности лечения в зависимости от краевой дозы различия в группах также оказались статистически достоверны ($p < 0,001$) (табл. 6).

хирургического метода является эффективным при лечении пациентов с метастазированием радиорезистентных опухолей, в частности меланомы, в головной мозг. Лечение увеличивает выживаемость и направлено на достижение высокого локального контроля при минимальной смертности.

Таблица 6. Данные однофакторного анализа зависимости между краевой дозой и ответом опухоли

Краевая доза, Гр (число очагов)	Не изменились, %	Увеличились, %	Исчезли, %	Уменьшились, %
<18 (19)	15,8 (3)	21,1 (4)	0	63,1 (12)
18–20 (189)	13,8 (26)	11,6 (22)	3,2 (6)	71,4 (135)
21–23 (170)	24,2 (41)	8,2 (14)	5,3 (9)	62,3 (106)
>24 (170)	19,4 (33)	1,2 (2)	14,7 (25)	64,7 (110)

Обсуждение результатов

Радиохирургическое лечение эффективно применяется для лечения метастазов в головной мозг радиорезистентных опухолей и позволяет предотвратить развитие неврологических осложнений и тем самым улучшить качество жизни пациентов.

В данном исследовании средняя продолжительность жизни с момента первой радиохирургической операции составила 7,2 мес, что согласуется с данными, представленными в работах других авторов, где этот показатель варьирует от 4,8 до 10,6 мес [1, 2, 5]. По нашим данным, количество метастатических очагов, их локализация, а также поражение ствола мозга существенно не влияют на продолжительность жизни, в то время как возраст пациента и появление новых метастазов относятся к факторам, достоверно влияющим на выживаемость пациентов.

После радиохирургического воздействия локальный контроль был достигнут у 92% пролеченных метастатических очагов, при этом безрецидивная 3-месячная выживаемость пациентов составила 73%, 6-месячная — 24% и 12-месячная — 7%. По результатам данного исследования, факторами, достоверно определяющими достижение локального контроля, являются объем метастаза и доза, введенная к краю опухоли. При краевой дозе более 20 Гр стабилизация или уменьшение подвергнутых облучению очагов была достигнута в 95% случаев.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение радио-

Заключение

Метастазы меланомы в головной мозг являются тяжелым, часто фатальным осложнением этого заболевания. Учитывая радиорезистентность этих опухолей и отсутствие эффективной химиотерапии, возможности лечения таких больных до недавнего времени были связаны только с хирургическим удалением очагов. Однако при множественном поражении, которое встречается наиболее часто, и локализации опухолей в глубоких отделах мозга проведение хирургической операции невозможно либо связано с риском осложнений и глубокой инвалидизации пациента. На сегодняшний день радиохирургическое лечение является наиболее эффективным методом лечения метастазов меланомы в головной мозг, позволяющим достигнуть более 90% локального контроля над опухолью. Преимуществом является неинвазивность радиохирургического лечения, которое в большинстве случаев занимает один день и не требует реабилитационного периода, что позволяет пациентам продолжать системную терапию. Полученные нами данные подтверждают роль радиохирургии в лечении метастазов меланомы в головной мозг как ведущего метода в лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bafaloukos D., Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat. Rev. 2004, v. 30, p. 515-520.

2. Barth A., Wanek L.A., Morton D.L. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J. Am. Coll Surg.* 1995, v. 181, p. 193-201.
3. Brand C.U., Ellwanger U., Stroebel W. et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer.* 1997, v. 79, p. 2345-2353.
4. Brown P.D., Brown C.A., Pollock B.E., Gorman D.A., Foote R.L. Stereotactic radiosurgery for patients with «radioresistant» brain metastases. *Neurosurgery.* 2002, v. 51, p. 656-665.
5. Chang E.L., Selek U., Hassenbusch S.J., 3rd, Maor M.H., Allen P.K., Mahajan A., Sawaya R., Woo S.Y. Outcome variation among «radioresistant» brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2005, v. 56, p. 936-945.
6. Chason J.L., Walker F.B., Landers J.W. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. *Cancer.* 1963, v. 16, p. 781-787.
7. Coffey R.J., Flickinger J.C., Lunsford L.D., Bissonette D.J. Solitary brain metastasis: radiosurgery in lieu of microsurgery in 32 patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien.).* 1991, v. 52, p. 90-92.
8. Fell D.A., Leavens M.E., McBride C.M. Surgical versus non-surgical management of metastatic melanoma of the brain. *Neurosurgery.* 1980, v. 7, p. 238-242.
9. Gieger M., Wu J.K., Ling M.N., Wazer D., Tsai J.S., Engler M.J. Response of intracranial melanoma metastases to stereotactic radiosurgery. *Radiat. Oncol. Invest.* 1997, v. 5, p. 72-80.
10. Gonzalez-Martinez J., Hernandez L., Zamorano L. et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. *J. Neurosurg.* 2002, v. 97 (5 Suppl), p. 494-498.
11. Grob J.J., Regis J., Laurants R. et al. Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. *Eur. J. Cancer.* 1998, v. 34, p. 1187-1192.
12. Hall H.I., Miller D.R., Rogers J.D., Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999, v. 40, p. 35-42.
13. Jemal A., Devesa S.S., Hartge P., Tucker M.A. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001, v. 93, p. 678-683.
14. Kihlstrom L., Karlsson B., Lindquist C., Noren G., Rahn T. Gamma knife surgery for cerebral metastasis. *Acta Neurochir. Suppl (Wien.).* 1991, v. 52, p. 87-89.
15. McWilliams R.R., Brown P.D., Buckner J.C., Link M.J., Markovic S.N. Treatment of brain metastases from melanoma. *Mayo Clin. Proc.* 2003, v. 78, p. 1529-1536.
16. Mingione V., Oliveira M., Prasad D., Steiner M., Steiner L. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J. Neurosurg.* 2002, v. 96, p. 544-551.
17. Mori Y., Kondziolka D., Flickinger J.C., Kirkwood J.M., Agarwala S., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, v. 42, p. 581-589.
18. Seung S.K., Sneed P.K., McDermott M.W. et al. Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. *Cancer J. Sci. Am.* 1998, v. 4, p. 103-109.
19. Tarhini A.A., Agarwala S.S. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2004, v. 16, p. 161-166.
20. Tsao H., Atkins M.B., Sober A.J. Management of cutaneous melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2004, v. 351, p. 998-1012.
21. Yu C., Chen J.C., Apuzzo M.L. et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, v. 52, p. 1277-1287.

Статья поступила 20.06.2012 г., принята к печати 05.07.2012 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бохяном

GAMMA KNIFE RADIOSURGERY IN PATIENTS WITH MELANOMA BRAIN METASTASIS

Kuzmin A.V., Zubatkina I.S., Ivanov P.I., Vorobiev A.V., Lubinsky A.I.

Radiosurgery center MIBS, St. Peterburg, Russia

Key words: melanoma, radiosurgery

Melanoma refers to malignant tumors with a primary metastasis to the brain. Complications associated with brain damage are the leading cause of death in patients with this pathology.

The study analyzed the results of treatment of 57 patients with metastatic brain lesions. Treatment was conducted on Leksell Gamma Knife 4C (Elekta, Sweden) in the period from 2009 to 2012. The average lifespan of the treated patients was 7,2 months from the first radiosurgical operation, local control was achieved in 92% metastatic brain lesions, disease-free three-month survival rate was 73%, six-month – 24% and twelve-month – 7%.

Our data confirm that radiosurgery is an effective method for the treatment of patients with metastasis of radioresistant tumors, including melanoma, to the brain. The treatment increases survival rate and allows to achieve high local control with minimal mortality.