

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ МЕЛАНОМ И МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ: ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

Е.В. Прозоренко<sup>1</sup>, В.Б. Карахан<sup>2</sup>, А.Х. Бекашев<sup>2</sup>, Н.В. Севян<sup>1, 2</sup>, В.А. Алешин<sup>2</sup>, Д.М. Белов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

**Ключевые слова:** церебральные метастазы, виды кровоизлияний, хирургическое лечение

В данном исследовании проанализированы результаты хирургического лечения 29 больных с метастазами в головной мозг меланомы (25 пациентов) и сарком (4 пациента), осложненных развитием опухолевого кровоизлияния. На основании полученных клиничко-морфологических данных выделено три вида опухолевых кровоизлияний. Проведено исследование частоты тромбоэмболических осложнений у данной группы больных. На основании проведенного лечения определены факторы, влияющие на развитие локальных рецидивов, на послеоперационную летальность и на выживаемость больных после хирургического лечения.

**Введение.** Метастазы в головной мозг выявляют у 10–30% всех больных раком [1]. Среди всех больных меланомой после хирургического удаления первичной опухоли или перед началом первой линии лекарственной терапии в 12% случаев диагностируют бессимптомные метастазы в головной мозг при нейровизуализационном скрининге [2]. Метастазы в головной мозг сарком редки, и если в структуре всех метастазов в головной мозг меланома находится на третьем месте по распространенности, то аналогичных данных по метастазам сарком нет. Однако известно, что церебральные метастазы могут возникать как при остеосаркомах, так и при различных вариантах сарком мягких тканей [3].

В целом кровоизлияния возникают у 14% пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей по сравнению с 0,8% пациентов с глиомами головного мозга [4]. Кровоизлияние в церебральный метастаз и окружающую мозговую ткань является жизнеопасным осложнением онкологического заболевания. Кровоизлияниям наиболее подвержены метастазы в головном мозге меланомы, рака почки, герминогенной опухоли, саркомы, в меньшей степени рака легкого [5].

Продолжительность жизни больных с внутримозговыми кровоизлияниями из метастазов при

различных видах злокачественных опухолей после хирургического лечения составляет около 2 мес [6]. Ранняя послеоперационная летальность у больных с церебральными опухолями с внутримозговыми кровоизлияниями составляет 12% [7]. Что касается отдаленных результатов хирургического лечения больных меланомой, то медиана выживаемости не превышает 6 мес [8]. Данные о результатах оперативного лечения больных с метастазами сарком в головной мозг, осложненных развитием кровоизлияния, вовсе отсутствуют. В случае же метастазов сарком без кровоизлияния продолжительность жизни больных после удаления метастазов из головного мозга составляет от 6,6 до 9,8 мес [3]. Таким образом, низкие показатели выживаемости у больных с геморрагическими метастазами меланомы и отсутствие как отечественных, так и зарубежных данных по хирургическому лечению больных с геморрагическими метастазами саркомы придают актуальность проведенному нами исследованию.

**Материалы и методы.** В работе ретроспективно проанализированы 29 пациентов с церебральными метастазами меланом и мягкотканых сарком с макроскопически доказанными кровоизлияниями. Данным больным было проведено хирургическое лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период времени с 2006 по 2012 г.

25 больных были с геморрагическими метастазами меланом и 4 – с геморрагическими мета-

Адрес для корреспонденции

Е.В. Прозоренко

E-mail: crcpspine@rambler.ru

стазами мягкотканых сарком. Данные больные были отобраны из 46 пациентов с церебральными метастазами меланом и 7 больных с церебральными метастазами сарком, прошедших хирургическое лечение в объеме краниотомии и удаления одного или нескольких метастазов за этот же период времени. В последующем все пациенты получали химиотерапию и/или лучевую терапию. Возраст больных с метастазами в головной мозг меланомы составил: у мужчин от 18 до 69 лет, у женщин от 31 до 55 лет. Возраст больных с метастазами в головной мозг мягкотканых сарком составил: у мужчин 50 лет (один пациент), у женщин от 23 до 56 лет. С целью выявления тромбоза вен нижних конечностей УЗДГ вен нижних конечностей выполнялось в течение 7 дней до или 4 дней после нейрохирургической операции. Нарушения свертывающей системы крови оценивались по данным расширенной коагулограммы, исследованной у пациентов в течение 5 дней до операции. Проведен анализ макроструктуры и микроструктуры метастазов с кровоизлияниями, морфологическое изучение прилежащей к гематомам мозговой ткани с помощью морфологического исследования, гистологических методик. Статистический анализ полученных результатов произведен с использованием программы «ФАКТОР-НАУКА-МЕДИЦИНА» – системы регрессионно-факторного анализа в области медицины. Выживаемость пациентов рассчитывалась методом Kaplan-Meier, различия в полученных данных определялись с помощью Logrank теста. Различия было принято считать статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Среди пациентов с метастазами меланом мужчин было 11, женщин – 14. Распределение больных по количеству метастазов представлено в таблице.

**Таблица. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания на момент выявления первичной опухоли, наличия первичного очага на момент удаления церебрального метастаза, количества метастазов в головном мозге**

Первичная опухоль	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Первичная опухоль удалена	Первичная опухоль не удалена	Количество метастазов		
							1	2–4	4>
Меланома	3	11	–	11	19	6	13	7	5
Саркома	1	1	–	2	2	2	2	2	0

В группе больных с метастазами в головной мозг меланомы преобладала эпителиоидноклеточная меланома – 68%. Метастазы меланомы смешанного строения (эпителиоидноклеточной и веретенноклеточной) и веретенноклеточной меланомы составили по 8%. Метастазы меланомы неутонченной гистологической формы отмечались у 16%. При саркомах в двух случаях отмечались метастазы альвеолярной саркомы мягких тканей, у одного больного отмечались метастазы синовиальной саркомы мягких тканей бедра, у другого – лейомиосаркомы легкого.

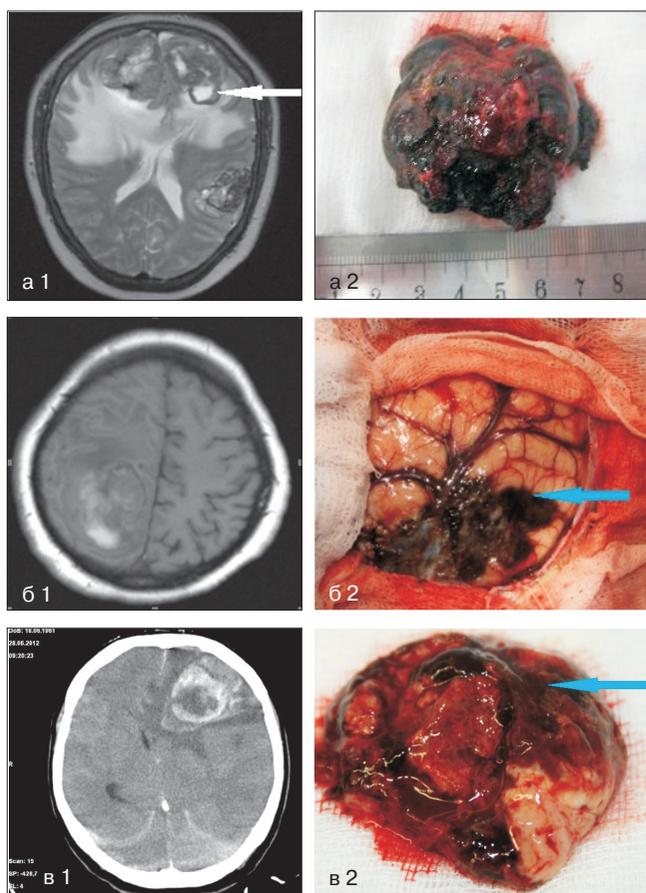
При метастазах меланомы распределение по классам RPA выглядело следующим образом: I класс – 3 пациента из 25, II класс – 13, III класс – 9. При метастазах сарком у 3 больных был II класс RPA, а 1 больной относился к III классу.

Учитывая анализ всех больных с метастазами сарком в головной мозг, кровоизлияния отмечаются в 57%, при этом все саркомы с кровоизлиянием были из группы мягкотканых сарком (у 4 из 7 пациентов), без кровоизлияния были метастазы остеосарком. Частота кровоизлияний из церебральных метастазов меланом составила 54% (у 25 пациентов из 46).

На макроскопическом уровне все кровоизлияния были разделены на три вида в зависимости от взаиморасположения кровоизлияния и метастатического очага: внутриопухолевый вид кровоизлияния, внеопухолевый вид кровоизлияния и смешанный вид кровоизлияния (рис. 1).

При первом виде кровоизлияние располагалось исключительно в пределах метастатического очага и могло находиться как центрально, так и эксцентрично, а также мультицентрично. Также весь метастатический узел мог быть имbibирован кровью. У больных с меланомой данный тип был наименее распространенным – у 2 больных из 25. Наоборот, при саркомах все больные имели данный вид кровоизлияния. При втором виде кровоизлияния – внеопухолевом – гематома располагалась за пределами метастатического очага в мозговой ткани, тесно прилегая к метастазу и могла находиться как вокруг всего метастатического узла в виде кольца, так и прилежать к метастазу лишь на отдельных участках. Кровоизлияния могли быть представлены в виде острой гематомы, подострой гематомы, хронической гематомы (в том числе в виде пост-

геморрагических кист), участков пропитывания мозговой ткани гемосидерином. При метастазах меланомы данный вид отмечался в 13 случаях из 25. Наконец, третий вид кровоизлияний – смешанный. При данном виде отмечалось сочетание признаков, характерных как для внутриопухолевого, так и внеопухолевого вида кровоизлияний. Он встречался у 15 больных с метастазами меланомы. Отмечались также больные с множественными метастазами, у которых сочетались два вида кровоизлияния в разных очагах (рис. 1 а).



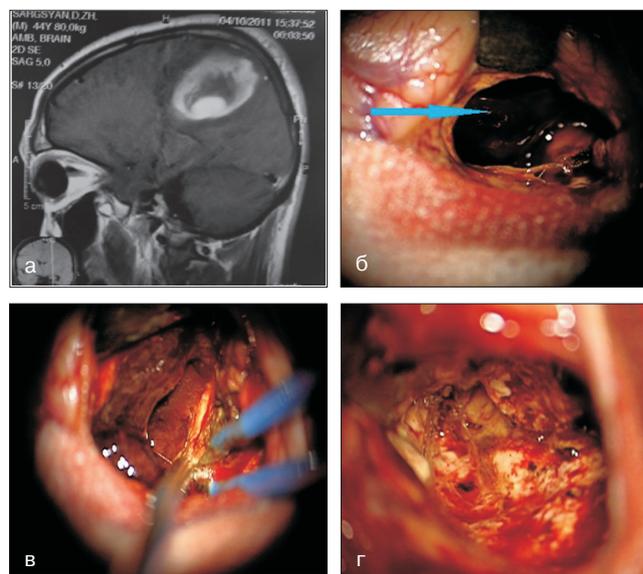
**Рис. 1.** Различные виды кровоизлияний при церебральных метастазах меланомы. Сопоставление нейровизуализационных и морфологических данных: а) МРТ в режиме T2 в аксиальной проекции больного с сочетанием разных видов кровоизлияния при множественных метастазах меланомы, в левой лобной доле метастаз с внутриопухолевым видом кровоизлияния (указан стрелкой) и его внешний вид. Метастазы со смешанным видом кровоизлияния в правой лобной и в левой теменной долях; б) метастаз меланомы с внеопухолевым видом кровоизлияния в правой теменной доле головного мозга на МРТ в аксиальной проекции в режиме T1 без контрастирования и интраоперационный вид метастаза на поверхности коры головного мозга, стрелкой указана гематома; в) КТ головного мозга в аксиальной проекции без контрастирования, метастаз в левой лобной доле головного мозга со смешанным видом кровоизлияния (отмечается грубый дислокационный синдром) и внешний вид метастаза после удаления, стрелкой указано место прилегания гематомы к поверхности метастаза.

При исследовании гематом при метастазах меланомы опухолевые клетки были выявлены в содержимом 6 из 10 исследованных гематом. При этом в капсуле гематом и перифокальной мозговой ткани в тех случаях, когда отсутствовала сформировавшаяся капсула, опухолевая инвазия отмечалась в 25% случаев.

При УЗДГ вен нижних конечностей больных до операции наличие венозного тромбоза отмечено только у 3 больных с меланомой, что составило 12% от всех больных с меланомой. Все случаи венозного тромбоза локализовались в глубоких венах голени и не переходили на подколенную вену и выше. Ни у

одного из пациентов в периоперационном периоде не отмечалось развития тромбоэмболии легочной артерии.

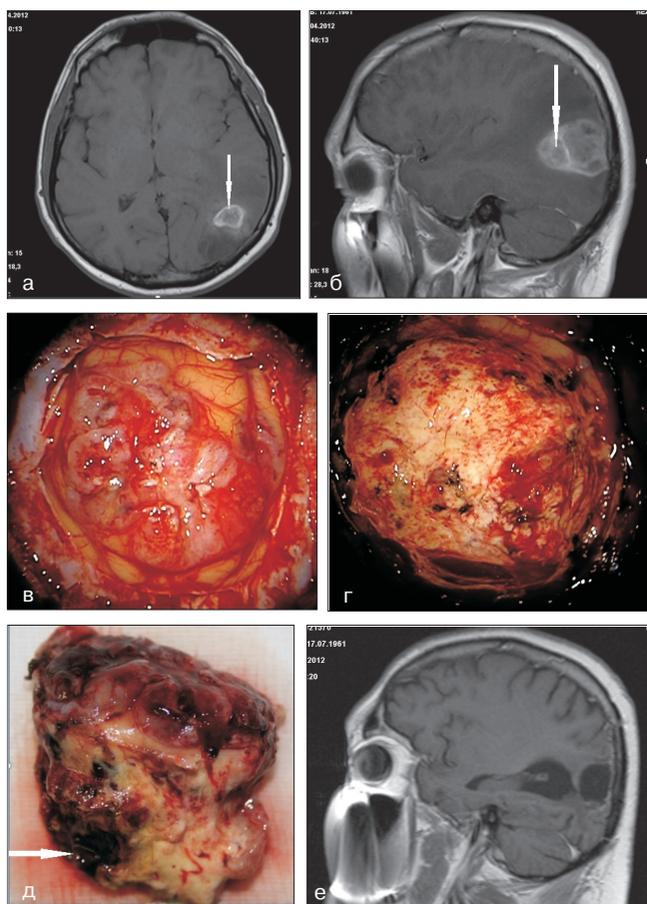
Во время хирургического этапа в большинстве случаев удалось применить, разработанную и внедренную в нашей клинике методику блокового удаления метастазов [9]. При блоковом удалении не допускается фрагментирования метастаза (рис. 2).



**Рис. 2.** Удаление метастаза меланомы со смешанным видом кровоизлияния с оформленной капсулой хронической гематомы: а) метастаз в левой теменной доле головного мозга с прилегающей гематомой на МРТ в режиме T1 с контрастированием в сагиттальной проекции; б) интраоперационный вид раны после вскрытия полости гематомы и удаления лизированной крови, на дне полости метастатический узел, обозначен стрелкой; в) этап отделения капсулы гематомы от мозговой ткани; г) вид перифокальной мозговой ткани после удаления метастаза и хронической гематомы

Для выполнения блокового удаления метастаза проводится микрохирургическая диссекция и частичная аспирация прилежащего слоя перифокальной мозговой ткани на толщину от 8 до 10 мм при условии работы вне функционально важной зоны головного мозга. При метастазах меланомы выполнено блоковое удаление 20 из 29 метастазов. Фрагментированием было удалено 9 метастазов меланомы, что было обусловлено их выраженной бесструктурностью после состоявшегося кровоизлияния. При метастазах сарком все очаги были удалены блоком (рис. 3).

**Результаты и обсуждение.** Непосредственные результаты после хирургического лечения оказались следующими – ранняя послеоперационная летальность составила 10% (3 пациента из 29). При этом у всех трех больных отмечались супратенториальные метастазы меланомы. Из общих клинических особенностей этих пациентов стоит отметить, что



**Рис. 3.** Блоковое удаление метастаза синовиальной саркомы с внутриопухолевым видом кровоизлияния из левой теменно-затылочной области головного мозга: а) МРТ головного мозга в режиме T1 в аксиальной проекции без контрастирования, стрелкой указан очаг кровоизлияния в метастаз; б) МРТ в режиме T1 с контрастированием в сагиттальной проекции, стрелкой указан тот же геморрагический очаг; в) вид выходящего на кору левого полушария метастаза; г) вид послеоперационной полости; д) макроскопический вид очага с участком геморрагического пропитывания, указан стрелкой; е) МРТ в режиме T1 с контрастированием в сагиттальной проекции через 6 мес после удаления опухоли

смещение срединных структур головного мозга составляло более 10 мм с признаками височнотенториального вклинения, и отмечался смешанный вид кровоизлияния из метастазов. Вероятными причинами высокой летальности явилось то, что один из больных был взят в операционную в состоянии глубокой комы (рис. 1 в), у другого больного произошло кровоизлияние в ложе удаленного метастаза.

В нашей группе пациентов развитие венозных тромбозов отмечалось не чаще в сравнении с данными других авторов [10], изучавших риск тромбоэмболических осложнений у больных с церебральными метастазами, 12% против 20% соответственно. Таким образом, кровоизлияние в метастазы необходимо рассматривать как локальный патологический процесс, об-

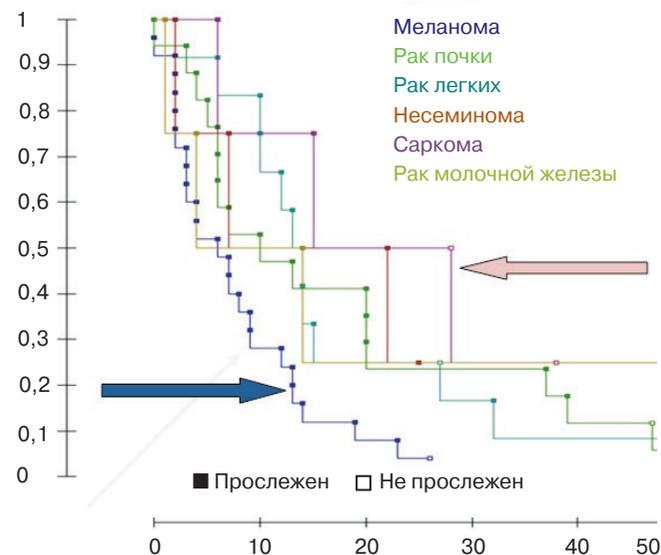
условленный, наиболее вероятно, порочным неоангиогенезом.

Локальный рецидив в зоне операции отмечен у 8 больных с меланомой из 25 (в 32% случаев). При этом доля рецидивов была значима при метастазах с разными видами кровоизлияний (при внутриопухолевом виде у одного из двух больных, при внеопухолевом – у 3 из 11, при смешанном виде – у 4 из 12 пациентов). Наличие или отсутствие опухолевых клеток в капсуле гематом и в содержимом гематом не влияло на развитие локальных рецидивов, что, по-видимому, было связано с полным удалением гематом у всех вошедших в данную работу больных.

Ключевое значение в отношении развития локального рецидива имела методика удаления метастазов. Так, при блоковом удалении метастазов сарком локальных рецидивов не отмечалось, а при фрагментарном удалении метастазов меланом локальные рецидивы составили 50%.

Медиана времени до прогрессирования болезни после операции при метастазах меланом в головной мозг составила 2 мес. При саркомах медиана беспрогрессивной выживаемости составила 5 мес.

Медиана выживаемости у больных с меланомой после хирургического лечения составила 6 мес. При метастазах саркомы медиана выживаемости составила 21,5 мес ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).



**Рис. 4.** Медианы выживаемости пациентов с меланомой (указана синей стрелкой) и саркомой (указана фиолетовой стрелкой) в структуре выживаемости больных с церебральными метастазами с кровоизлиянием различных видов злокачественных опухолей

**Выводы:**

– для церебральных метастазов меланом характерно развитие внеопухолевого и смешанного видов кровоизлияний, в то время как для метастазов

сарком характерен внутриопухолевый вид кровоизлияния;

– риск тромбоэмболических осложнений у данной группы больных не превышает таковой в общей группе больных с церебральными метастазами;

– развитие локальных рецидивов зависит от методики хирургического вмешательства и не зависит от наличия опухолевых элементов в гематоме;

– дислокационный синдром со смещением срединных структур головного мозга более 10 мм и смешанный вид кровоизлияния из метастаза сопровождаются высокой ранней послеоперационной летальностью;

– основным фактором, влияющим на отдаленную выживаемость больных после операции, стоит рассматривать гистологическую форму опухоли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mintz A., Perry J., Spithoff K. et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr. Oncol.* 2007, v. 14 (4), p. 131-143.
2. Zukauskaitė R., Schmidt H., Asmussen J. Asymptomatic brain metastases in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2013, v. 23 (1), p. 21-26.

3. Salvati M., D'Elia A., Frati A. et al. Sarcoma metastatic to the brain: a series of 35 cases and considerations from 27 years of experience. *J. Neurooncol.* 2010, v. 98 (3), p. 373-377.
4. Maiuri F., D'Andrea F., Gallicchio B., Carandente M. Intracranial hemorrhages in metastatic brain tumors. *J. Neurosurg. Sci.* 1985, v. 29 (1), p. 37-41.
5. Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х., Алёшин В.А., Белов Д.М., Насхлеташвили Д.Р., Севян Н.В., Митрофанов А.А. Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием. *Опухоли головы и шеи.* 2015, № 1, с. 6-12.
6. Mandybur T. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology.* 1977, v. 27 (7), p. 650-655.
7. Schrader B., Barth H., Lang E.W. et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir. (Wien.)* 2000, v. 142 (9), p. 979-985.
8. Uchino M., Kitajima S., Miyazaki C. Peritumoral hemorrhage immediately after radiosurgery for metastatic brain tumor. *No Shinkei Geka.* 2003, v. 31 (8), p. 911-916.
9. Карахан В.Б., Фу Р.Г., Алёшин В.А., Крат В.Б., Белов Д.М. Новые хирургические технологии удаления метастазов рака в головном мозге в зависимости от топографии, количества и макроструктуры опухолевых узлов. *Современные проблемы нейроонкологии. Практическая медицина.* М., 2007, с. 6-12.
10. Wen P.Y., Loeffler J.S. Management of brain metastases. *Oncology.* 1999, v. 13, p. 941-961.

Статья поступила 19.09.2015 г., принята к печати 25.09.2015 г.  
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

## HEMORRHAGIC CEREBRAL METASTASIS OF MELANOMA AND SOFT TISSUE SARCOMAS: SURGICAL TREATMENT AND ITS RESULTS

Prozorenko E.<sup>1</sup>, Karahan V.<sup>2</sup>, Bekyashev A.<sup>2</sup>, Sevyan N.<sup>1,2</sup>, Aleshin V.<sup>2</sup>, Belov D.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

**Key words:** cerebral metastases, types of hemorrhage, surgical treatment

This study examined the results of surgical treatment of 29 patients with brain metastases of melanoma (25 patients), and sarcoma (4 patients), complicated with tumor hemorrhage. Based on the obtained clinical and morphological data, there are three types of tumor hemorrhage. The frequency of thromboembolic complications in this group of patients. Through this study the factors affecting the development of local recurrence on postoperative mortality and survival of patients after surgical treatment.