

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

М.А. Степанян, Д.Л. Ротин, Е.Р. Ветлова

*НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, г. Москва
125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, e-mail: drotin@nsi.ru*

Представлен опыт комбинированного лечения 12 больных с метастатическими опухолями основания черепа, которым применялись различные методики стереотаксической лучевой терапии и стереотаксической радиохирургии. В 10 (83,3 %) случаях лучевое воздействие проводилось в адъювантном режиме после нейрохирургических вмешательств. Частота регрессии и контроля роста метастатических опухолей составила 70 %, средняя продолжительность жизни пролеченных больных – 12,2 мес. Применение хирургического вмешательства и лучевых методов лечения позволяет на продолжительный срок контролировать рост метастазов «радиорезистентных» опухолей.

Ключевые слова: метастазы, основание черепа, радиохирургия, лучевая терапия.

RADIOTHERAPY AND RADIOSURGERY FOR STEREOTACTIC SKULL BASE METASTASES: LITERATURE REVIEW AND DISCUSSION

M.A. Stepanyan, D.L. Rotin, E.R. Vetlova

N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow

16, 4 Tverskaya-Yamskaya, Street, 125047-Moscow, Russia, e-mail: drotin@nsi.ru

This paper presents the experience in a combined modality treatment of 12 patients with skull base metastases, who underwent different methods of stereotactic radiation therapy and stereotactic radiosurgery. Adjuvant radiation therapy after neurosurgery was performed in 10 (83,3 %) cases. The regression and metastatic tumor growth control rates were 70 % and the median survival time of the patients was 12,2 months. Surgery in combination with radiation therapy allows the growth of radioresistant tumor metastasis to be controlled for a long time.

Key words: metastases, skull base, radiosurgery, radiation therapy.

В связи с успехами лечения различных злокачественных опухолей и увеличением продолжительности жизни онкологических больных, частота метастазов в головной мозг и в череп в последние годы неуклонно растет. В США ежегодно выявляются 98000–170000 новых случаев метастатических опухолей основания черепа, в России, по ориентировочным данным, в год выявляются 14–16 новых случаев метастазов в головной мозг на 100 000 населения [2]. Отношение метастазов основания черепа к метастазам в головной мозг составляет примерно 1/10 [6]. Известно также, что метастазы в основание черепа наблюдаются в 4 % случаев при злокачественных опухолях различных органов. Клинически они проявляются синдромами поражения краниальных нервов в 67–95 %, общемозговой и пирамидной симптоматикой – в 13 % случаев [9, 10].

Лечение метастатических опухолей основания черепа является одной из сложных задач онкологии и нейрохирургии, что обусловлено интенсивной васкуляризацией метастазов, их тесным соотношением с крупными сосудами головного мозга и краниальными нервами, а также вовлечением данных структур в патологический процесс. Все указанные факторы затрудняют радикальное удаление метастатических опухолей и в большинстве случаев нейрохирургические вмешательства ограничиваются только биопсией, нерадикальной резекцией опухоли или декомпрессии нервных структур. Частота оперативных вмешательств при метастазах основания черепа составляет около 83 % [5, 6]. Важным компонентом лечения метастатических опухолей основания черепа являются лучевая терапия и радиохирургия, которые могут применяться в качестве как основного, так и адъю-

вантного методов [4, 11]. Около 70 % больных с метастазами основания черепа подвергаются лучевым методам лечения с оперативным вмешательством или без него.

На результаты лучевой терапии влияют такие факторы, как гистологическая структура опухоли, ее размеры, сроки проведения лечения [1, 6, 10]. М. Mehta et al. оценили волюметрический ответ, основанный на гистологических характеристиках метастатических опухолей, полный ответ на проводимое облучение получен в 100 % случаев при лимфомах, в 67 % – при меланоммах и саркомах, в 50 % – при немелкоклеточном раке легкого, в 33 % – при мелкоклеточном раке легкого, в 11 % – при почечноклеточном раке [7]. M.L. Smith et al. отмечают различия в частоте локального контроля в зависимости от размеров метастатической опухоли. При размере очага до 2 см³ ответ на лучевую терапию наблюдается в 78 %, при размерах ≥ 10 см³ – в 50 % случаев. В частности, у 103 больных с меланомой локальный контроль после стереотаксической радиохирургии был получен в 75,2 % наблюдениях при поражениях диаметром <2 см и в 42,3 % случаях при более крупных образованиях. При опухолях других гистотипов (n=135) локальный контроль, в течение 1–2 лет после лечения, наблюдался при опухолях диаметром <1 см в 78–86 % случаев, тогда как при метастазах больших размеров этот показатель не превышал 24–56 % [11].

Стереотаксическая радиохирургия с применением аппаратов «Гамма-нож» или «Кибер-нож» основана на возможности излучения большой дозы во множественных мелких фракциях, данная техника позволяет произвести конформное облучение. Радиохирургические методы при лечении метастазов основания черепа обычно применяют при рецидивах после предшествующей лучевой терапии либо как первичное лечение. Клиническое улучшение и контроль роста опухоли после радиохирургического воздействия отмечаются в 61 % и 67 % случаев соответственно [6, 12]. В то же время Y. Iwai et al. сообщили о радиохирургическом лечении 21 больного с метастазами в кавернозный синус, клиническое улучшение достигнуто в 48 %, контроль роста опухоли – в 67 % случаев [4]. P.C. Francel et al. опубликовали результаты радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» у 71 больного, которые наблюдались в течение 1 года после воздействия. Опухоль осталась неизменной

(контроль роста опухоли) или уменьшилась в размерах в 93 %, при этом в 34 % случаев отмечалась регрессия очагов [3]. По данным С.Р. Ильялова и др., локальный контроль при лечении метастазов в головной мозг на установке «Гамма-нож» был достигнут в 88 % случаев [1].

Контроль роста метастаза зависит от того, как скоро после проявления неврологических симптомов проводилось лечение. Существует предположение, что вероятность неврологического улучшения зависит от времени начала лучевой терапии после появления симптомов заболевания. К примеру, В. Vikram, F.C. Chu отмечают неврологическое улучшение при симптоматике продолжительностью менее 1 мес у 87 % больных, тогда как при наличии клинических проявлений более 3 мес подобный эффект получен лишь в 25 % случаев [12]. В целом, при метастазах основания черепа лучевая терапия приводит к регрессу неврологической симптоматики примерно в 61,5–90 % случаев [6, 8].

Материал и методы

С 2007 по 2011 г. в отделении радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко лучевое лечение проведено 12 больным с метастатическим поражением основания черепа, из них у 6 (50 %) были диагностированы метастазы аденокарциномы молочной железы, у 2 (16,7 %) – метастазы почечноклеточного рака, у 1 (8,3 %) – метастаз увеальной меланомы в мостомозжечковый угол с двух сторон, у 3 (25 %) – метастазы рака легкого (в 1 (8,3 %) случае – мелкоклеточного, в 2 (16,7 %) – немелкоклеточного рака). Средний возраст больных составлял 53 года (от 42 до 63 лет), женщин – 11 (91,7 %), мужчин – 1 (8,3 %).

В 11 случаях метастатические опухоли поражали структуры средней черепной ямки (СЧЯ), при этом у 7 больных они располагались изолированно в СЧЯ; у 4 пациентов метастазы локализовались в области 2 черепных ямок: в 3 случаях наблюдалось одновременное поражение передней и средней черепных ямок, в 1 случае – средней и задней черепных ямок. У пациента с метастазами меланомы очаги располагались в задней черепной ямке, в области мостомозжечкового угла с обеих сторон. Большинство больных (n=5) были с поражением хиазмально-селлярной области. В 1 случае опухоль локализовалась в кавернозном синусе и подвисочной ямке, в 1 – в области верхушки пирамиды. У

пациентки с меланомой глаза метастазы возникли в области медиальной поверхности пирамиды с двух сторон. У 1 больного были множественные поражения в области крыла основной кости, глазницы, лабиринта, лобной и теменной костей, у 1 больной – множественные метастазы в области ската, кавернозного синуса и паренхиматозные метастазы в лобные доли. В 1 случае наблюдалось метастатическое поражение крыла основной кости с распространением на лобно-височную область. У пациента с почечноклеточным раком были метастазы в области пирамиды височной кости и малого крыла основной кости.

Стереотаксическая радиотерапия (СТРТ) проводилась на линейных ускорителях «Новалис», «BrainLab», «Primus», «Кибер-нож», «Гамма-нож». Стереотаксическая радиохирургия (СТРХ) проводилась на установках «Кибер-нож» и «Гамма-нож». Результаты лечения оценивались на основе клинико-неврологической картины, а также данных КТ, МРТ с внутривенным контрастированием, при необходимости выполнялась КТ-перфузия, СПЕКТ. Контрольное обследование проводилось через каждые 3 мес после завершения лечения.

Результаты и обсуждение

В наблюдаемой группе 10 (83,3 %) больных подвергались оперативным вмешательствам по поводу метастазов основания черепа. В 2 (16,7 %) случаях дополнительная гистологическая верификация не выполнялась, так как диагноз не вызывал сомнений ввиду онкологического анамнеза и патогномичных результатов нейровизуализации. В 7 (58,3 %) случаях метастатические образования удалялись краниотомическим доступом, в 2 (16,7 %) – выполнялась эндоскопическая резекция метастазов хиазмально-селлярной области, в 1 (8,3 %) – эндоскопическая трансназальная биопсия метастаза вершины пирамиды височной кости.

СТРТ проводилась в среднем через 4,5 мес после хирургического вмешательства по поводу метастаза в основание черепа. Минимальный срок между операцией и СТРТ составлял 2 нед, максимальный – 10 мес. СТРХ проводилась в сроки от 1,5 до 8 мес после хирургического вмешательства.

График лучевой терапии обычно предусматривает дозу равную 30 Гр за 2 нед. При ожидаемой небольшой продолжительности жизни пациентов данный режим фракционирования обычно хорошо переносится, при небольшом риске развития ран-

них и поздних лучевых осложнений. У больных с контролируемым системным заболеванием и ожидаемой относительно большой продолжительностью жизни разумно применять СОД 50 Гр с разовой дозой, равной 1,8–2,0 Гр. В последнее время при лечении метастатических опухолей основания черепа, расположенных по соседству с такими радиочувствительными структурами, как зрительный нерв, зрительная хиазма, гипофиз, гипоталамус, ствол головного мозга, глазодвигательные нервы, часто применяется режим гипофракционирования. При этом процедура проводится трехкратно с разовой дозой – 8, 7,5 или 7 Гр и СОД, равной 18–24 Гр.

В нашем исследовании в 6 (50 %) случаях проводилась СТРТ метастатических образований. В 1 наблюдении СТРТ проводилась на линейном ускорителе «Novalis», в 3 – на установке «Кибер-нож», в 2 – на установке «Primus», в 1 случае – на установке «BrainLab». На аппаратах «Кибер-нож» и «Novalis» СТРТ проводилась в режиме гипофракционирования – 3 раза по 8 Гр (n=2) и по 7,5 Гр (n=1). При лечении на установке «Кибер-нож» СОД составила 18,3–22 Гр, на «Novalis» – 25 Гр. На линейном ускорителе «Primus» стандартная лучевая терапия проводилась 2 больным, при этом СОД составила 30 Гр и 54,2 Гр соответственно, при использовании установки «BrainLab» СОД составляла 60 Гр. Одной больной по месту жительства была проведена дистанционная лучевая терапия на опухоль легкого и на образование хиазмально-селлярной области (ХСО). Однако после 3 сеансов с суммарной дозой 9 Гр у пациентки усилились зрительные и глазодвигательные нарушения, в связи с чем лечение было прекращено. Через 1 мес ей был проведен курс стереотаксической радиотерапии на аппарате «Novalis». К опухоли ХСО объемом 15,85 см³ подведено 5 фракций по 5 Гр, СОД 25 Гр.

При СТРХ процедура проводилась на установках «Кибер-нож» и «Гамма-нож», выполнялось однократное облучение СОД 18–22 Гр. Показанием для СТРХ являлись опухоли объемом от 0,21 до 6,54 см³. В 1 (8,3 %) случае СТРХ проводилась на установке «Кибер-нож» по поводу метастазов увеальной меланомы в мостомозжечковый угол с двух сторон. Справа СТРХ выполнена в связи с остаточной опухолью после оперативного вмешательства размером 6,54 см³, СОД 18 Гр, слева – по

поводу первичного метастаза небольших размеров – 3,8 см³, СОД 20 Гр.

В 5 (41,7 %) случаях проводилась и СТЛТ и СТРХ по поводу множественных метастазов в головной мозг и в основание черепа. В 1 (8,3 %) наблюдении было сочетание метастазов в головной мозг и в основание черепа. При этом 2 очага в лобных долях, объемом по 0,21 см³ подвергались СТРХ на установке «Кибер-нож», СОД 22 Гр. Метастаз в области ската, объемом 27,65 см³, облучался на установке «Кибер-нож» в режиме гиперфракционирования в 3 фракции с разовой очаговой дозой 7 Гр. В 2 (16,6 %) случаях СТРТ и СТРХ проводились на линейном ускорителе «Novalis», доза облучения при СТРТ составляла 60 Гр. Доза СТРХ в 1 случае равнялась 24 Гр, воздействие проводилось на метастаз вершины пирамиды височной кости, в другом наблюдении – 25 Гр, при лечении образования в области верхнего сагиттального синуса, теменной и лобной костей. В 1 случае (метастаз в мозжечок) СТРХ производилась на установке «Кибер-нож» (СОД 25,9 Гр), а СТРТ – на аппарате «Primus» на ложе удаленной опухоли ХСО (СОД 56,6 Гр).

Катамнез удалось собрать у 10 из 12 пролеченных больных, что составило 83,3 %. При оценке результатов лечения регрессия опухоли отмечалась в 2 (20 %) случаях, через 6 мес после облучения: при СТРТ метастаза плоскоклеточного рака в дозе 59,4 Гр и после 2 курсов СТРТ в режиме гиподифракционирования по поводу почечноклеточного рака. У 5 (50 %) больных удалось добиться контроля роста опухоли. Таким образом, частота случаев регрессии и контроля роста опухоли составили 70 %. После СТРХ в течение 3–6 мес отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли. Ни в одном случае увеличения размеров метастатических очагов не наблюдалось. Повторная СТРТ проводилась 1 больной с метастазом почечноклеточного рака в область пирамиды и крыла основной кости. Ни в одном случае неврологических ухудшений после курсов СТРТ и СТРХ не наблюдалось.

В среднем, больные после проведения СТЛТ и СТРХ наблюдались в течение 14,3 мес (минимально – 2 мес, максимально – 29 мес). Средняя продолжительность жизни составила 12,2 мес (минимально – 2 мес при множественных метастазах рака молочной железы, максимально – 29 мес). Продолжительность жизни ≥ 1 года наблюдалась в

5 (50 %) случаях. Двое (20 %) больных скончались в течение 2 мес. У одной были множественные метастазы рака молочной железы в головной мозг и в череп, у другой – метастаз рака молочной железы в ХСО. Одна больная с метастазом мелкоклеточного рака в ХСО скончалась через 6 мес после СТЛТ. Во всех случаях причиной смерти было прогрессирование интракраниального метастаза. В остальных случаях 3 (30 %) больных скончались вследствие прогрессии онкологического процесса, возникновения других метастазов.

Заключение

Таким образом, СТРТ в режиме гиподифракционирования и СТРХ являются эффективными и безопасными методами лечения метастатических опухолей основания черепа. Они могут использоваться как при комплексном лечении после нейрохирургических вмешательств, так и в качестве самостоятельного метода. Своевременное применение хирургического вмешательства и лучевых методов лечения позволяет на продолжительный срок контролировать рост метастазов «радиорезистентных» опухолей в 70 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильев С.Р., Голанов А.В., Пронин И.Н. и др. Применение стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» в лечении внутримозговых метастазов злокачественных экстракраниальных опухолей // Вопросы нейрохирургии. 2010. № 1. С. 35–42.
2. Куржупов М.И. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с.
3. Francel P.C., Bhattacharjee S., Tompkins P. Skull base approaches and gamma knife radiosurgery for multimodality treatment of skull base tumors // J. Neurosurg. 2002. Vol. 97. P. 674–676.
4. Iwai Y., Yamanaka K. Gamma knife radiosurgery for skull base metastasis and invasion // Stereotact. Funct. Neurosurg. 1999. Vol. 72. P. 81–87.
5. Kattah J.C., Silgals R.M., Manz H. et al. Presentation and management of parasellar and suprasellar metastatic mass lesions // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1985. Vol. 48. P. 44–49.
6. Laigle-Donadey F., Taillibert S., Martin-Duverneuil N. et al. Skull-base metastases // J. Neuro-Oncol. 2005. Vol. 75. P. 63–69.
7. Mehta M., Noyes W., Craig B. et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 39. P. 445–454.
8. Mori Y., Kobayashi T., Shibamoto Y. Stereotactic radiosurgery for metastatic tumors in the pituitary gland and the cavernous sinus // J. Neurosurg. 2006. Vol. 105. Suppl. P. 37–42.
9. Morita A., Meyer F.B., Laws E.R. Jr. Symptomatic pituitary metastases // J. Neurosurg. 1998. Vol. 89. P. 69–73.
10. Raizer J.J., Abrey L.E. Brain metastases. Springer, 2007. 239 p.
11. Smith M.L., Lee J.Y.K. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis // Neurosurg. Focus. 2007. Vol. 22 (3). E. 5.
12. Vikram B., Chu F.C. Radiation therapy for metastases to the base of the skull // Radiology. 1979. Vol. 130. P. 465–468.

Поступила 9.12.11