

Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга — пришло ли время для стандартов?

В.А. Алешин, В.Б. Карахан, Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекяшев, Н.В. Севян, Д.М. Белов, Е.В. Прозоренко, Т.Г. Гаспарян, Р.Г. Фу, А.В. Митрофанов, Е.А. Москвина, С.В. Медведев
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Владимир Александрович Алешин aloshin@mail.ru

Стандарты лечения пациентов с церебральными метастазами рака в настоящее время не существуют. Для их определения необходим учет многих факторов: гистологического диагноза первичной опухоли, состояния пациента, топографо-анатомических особенностей опухоли, структурных особенностей опухоли, распространенности поражения центральной нервной системы, распространенности экстракраниальных проявлений, предшествующего лечения и оставшихся резервов. К настоящему времени мы готовы лишь к рекомендации о том, что нейрохирургическое вмешательство показано пациенту с адекватно резектабельным солитарным симптомным метастазом (-ми) химио-, радиорезистентной опухоли при отсутствии активного экстракраниального процесса.

Ключевые слова: церебральные метастазы, стандарты, тактика лечения, прогноз

Determination of treatment policy for patients with brain metastatic involvement — has the time come for standards?

V.A. Aleshin, V.B. Karakhan, D.R. Naskhletashvili, A.Kh. Bekyashev, N.B. Sevyan,
D.M. Belov, E.V. Prozorenko, T.G. Gasparyan, R.G. Fu, A.V. Mitrofanov, E.A. Moskvinina, S.V. Medvedev
Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

There are currently no treatment standards for patients with cancer metastases. Their determination requires consideration of many factors, such as histological diagnosis of a primary tumor, patient status, the topographic and anatomic characteristics of a tumor, its structural features, the extent of central nervous system lesion and extracranial manifestations, prior treatment, and remaining reserves. By now we are ready only to recommend that neurosurgical intervention is indicated in a patient with adequately resectable solitary symptomatic metastasis(es) of a chemo-, radio-resistant tumor in the absence of an active extracranial process.

Key words: cerebral metastases, standards, treatment policy, prognosis

Проблема выработки стандартов лечения пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей в последние годы выходит на первый план как в онкологии вообще, так и в нейроонкологии в частности. Извечный спор о ведущей методике лечения пока отдает пальму первенства радиологам, особенно в связи с широким распространением радиохирургических методик лечения. Роль химиотерапии (ХТ) долгие годы не рассматривалась всерьез в связи с переоценкой роли отграничивающей функции гемато-энцефалического барьера. Нейрохирургические вмешательства при подозрении на вторичное поражение головного мозга широко применялись в нейрохирургических клиниках и не рассматривались всерьез онкологами. Определение роли каждой методики и этапности ее адекватного применения — важнейший вопрос современной нейроонкологии.

Для определения стандартов необходимо адекватно разделить пациентов с церебральными метастазами на несколько групп, в зависимости от вида поражения и клинико-рентгенологической картины. Использование разделения RPA (рекурсивного парциального ана-

лиза) имеет определенную смысловую нагрузку, но, все же, более направлено на определение результатов клинических исследований. Изначальное распределение пациентов по прогнозу успеха лечения, как нам кажется, не вполне уместно при метастатическом заболевании головного мозга. Разделение должно быть направлено на создание клинико-морфологически идентичных групп пациентов. По нашему мнению, необходимо учитывать следующие параметры:

- гистологический диагноз первичной опухоли;
- состояние пациента и стероидный тест;
- топографо-анатомические особенности опухоли — возможность применения нейрохирургического вмешательства или радиохирургии;
- структурные особенности опухоли — выбор варианта нейрохирургического вмешательства;
- распространенность поражения центральной нервной системы;
- распространенность экстракраниальных проявлений;
- предшествующее лечение и оставшиеся резервы.

В рамках гистологической характеристики первичной опухоли мы предлагаем разделение по чувствительности к ХТ и лучевой терапии (ЛТ); с эволюцией возможностей ХТ эти группы будут видоизменяться, но на сегодняшний день это:

- ХЛТ-положительные опухоли (мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичника);
- ХЛТ-отрицательные опухоли (меланома, почечно-клеточный светлоклеточный рак);
- промежуточная группа (немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, саркомы);
- редкие опухоли (рак простаты, рак мочевого пузыря, рак желудка).

В 1-й группе проведение консервативной терапии выходит на первый план, однако нейрохирургический этап возможен по витальным показаниям или с симптоматической целью, а также при функционально безопасном резектабельном солитарном поражении.

Во 2-й группе пациентов на первом этапе должна обсуждаться необходимость и возможность проведения нейрохирургического вмешательства. В последующем чаще проводится динамическое наблюдение, либо радиохирургия, либо экспериментальные схемы ХТ.

Третья группа пациентов получает все 3 вида воздействия и этапность определяется клинической картиной заболевания.

Четвертая группа во многом аналогична 3-й, разница — в отсутствии отработанных схем ХТ и неясной роли ЛТ.

Состояние пациента оценивается по шкале Карновского (KPS). Идеальные пациенты — с высокими баллами, в таких ситуациях мы имеем широкую свободу выбора воздействия и тем самым можем подобрать оптимальную тактику. Пациенты со средними показателями чаще требуют — при необходимости — выведения на первый план нейрохирургического этапа лечения для создания условий для специфической консервативной терапии. Пациенты с низкими показателями функционального состояния обычно прогностически крайне неблагоприятны. В ряде случаев низкая функциональная активность напрямую связана с локализацией церебрального метастаза (например в задней черепной ямке) и только проведение срочного нейрохирургического пособия (удаление опухоли или шунтирующее вмешательство) может исправить ситуацию. Стероидный тест — улучшение состояния пациента после назначения стероидных гормонов — важный прогностический фактор. В случае эффективности (чаще) моделируется успех лечения.

Топографо-анатомические особенности опухоли определяются при проведении нейровизуализации. Для скрининга достаточно компьютерной томографии с контрастным усилением, для определения тактики лучше оперировать данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным

усилением. Расположение опухоли и ее размеры позволяют провести выбор между классическим нейрохирургическим вмешательством и радиохирургией. Необходимо отметить, что повышение напряженности поля при проведении МРТ позволяет более достоверно выявить мелкие узлы.

Также при проведении нейровизуализационных исследований появляется возможность определить структуру опухолевого узла. В зависимости от преобладания солидного, некротического или кистозного компонентов может быть запланирована та или иная тактика нейрохирургического вмешательства. При превалировании солидного компонента поражения проводится (при топографо-анатомической дозволенности) удаление опухоли с соблюдением онкологических принципов — единым блоком. При выраженном кистозном перерождении опухоли, особенно с выраженной неврологической симптоматикой, обсуждается возможность имплантации хронической субкутанной дренирующей системы.

Распространенность церебрального поражения также определяется при нейровизуализационных исследованиях, лучше — при высокопольном МРТ с контрастным усилением. Определяется хирургическая тактика — отказ от вмешательства, удаление только симптомного узла, удаление всех узлов.

Наличие активного неконтролируемого экстракраниального процесса — будь то первичный очаг или метастатические поражения — важный негативный прогностический признак. При решении вопроса о тактике лечения церебральных поражений принятие во внимание экстракраниальной диссеминации может приводить к фатальным последствиям. При наличии экстракраниальных проявлений заведомо должно приниматься решение о тактике воздействия на них.

Данные о предшествующем лечении и, соответственно, оставшиеся резервы позволяют выстроить оптимальный алгоритм курации пациента с церебральными метастазами. Отсутствие резервов терапии — лекарственной или лучевой — в большинстве случаев сводит на нет пользу нейрохирургического вмешательства, и рецидив возникает в очень короткие сроки.

В настоящее время не существует больших групп прослеженных пациентов с различными метастазами солидных опухолей в головной мозг. Классические работы Patchell опубликованы уже достаточно давно, но и в его группах не более 100 пациентов. Таким образом, к настоящему времени возможно только предварительное распределение пациентов по различным группам и требуется проведение дополнительных мультицентровых исследований с участием как онкологов, так и нейрохирургов, анализ большого числа пациентов. Необходимо отметить, что за рубежом

подобных триалов не ведется, за основу взяты схемы MD Anderson Cancer Research Center, но эти схемы не учитывают многих факторов.

По нашему мнению, сегодня можно сформулировать предварительные рекомендации для определения показаний к нейрохирургическому вмешательству при метастатическом поражении головного мозга: нейрохирургическое вмешательство показано пациенту с адекватно резектабельным солитарным симптомным метастазом (-ми) химио-, радиорезистентной опухоли при отсутствии активного экстракраниального процесса. Положительный ответ на стероидный тест является прогностически благоприятным факто-

ром. Хорошее функциональное состояние ($KPS > 70$) является хорошим знаком, но определяет прогноз не во всех случаях. При наличии метастаза опухоли любого варианта чувствительности и при имеющихся перспективах дальнейшего лечения даже в тяжелом состоянии выполнение нейрохирургического вмешательства по витальным показаниям представляется оправданным. При наличии выраженного кистозного компонента опухоли проведение малоинвазивного вмешательства в объеме имплантации подкожного резервуара для хронического дренирования кистозного содержимого может быть адекватно даже при неоднозначных возможностях дальнейшего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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* 2006;295:2483–91.
2. Gaspar L.E., Mehta M.P., Patchell R.A., Burri S.H., Robinson P.D., Morris R.E. et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2009. doi:10.1007/s11060-009-0060-9
3. Gaspar L.E. et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 (Jul) 1;47(4):1001–6.
4. Kalkanis S.N., Kondziolka D., Gaspar L.E., Burri S.H., Asher A.L., Cobbs C.S. et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2009. doi:10.1007/s11060-009-0061-8
5. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:753–9.
6. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Dempsey R.J., Mohiuddin M., Kryscio R.J. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485–9.
7. Robinson P.D., Kalkanis S.N., Linskey M.E., Santaguida P.L. Methodology used to develop the AANS/CNS management of brain metastases evidence-based clinical practice parameter guidelines. *J Neurooncol* 2009. doi:10.1007/s11060-009-0059-2