

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

К.Я. Аусландс, Ю.В. Карклия, Д.Л. Апшкalnie, Р.Я. Озол

Рижская Восточная Клиническая Университетская больница, клиника «Гайлезерс», Рига, Латвия

Цель исследования: провести анализ влияния клинических факторов на продолжительность жизни после операции у больных с множественными метастазами злокачественных опухолей в головной мозг.

Материалы и методы: произведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, прооперированных по поводу множественных метастазов в головной мозг, в Рижской Восточной Клинической Университетской больнице «Гайлезерс» (2005—2010 гг.)

При обработке данных использовались компьютерные программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) и Med Calc.

Результаты: в течение 6 лет 36 больным со множественными церебральными метастазами были произведены одна или более краниотомий. Послеоперационные показатели продолжительности составили от 16 дней до 37,5 мес (в среднем = 7,29 мес; 95% доверительный интервал (СІ) 4,60—9,98%). Если рассматривать пациентов по RPA классам, показатели продолжительности жизни в месяцах составляют: 11,75 — RPA I, 8,58 — RPA II и 5,31 — RPA III.

Заключение: результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейших проспективных исследований с целью оптимизации тактики лечения больных с множественными церебральными метастазами.

Ключевые слова: множественные церебральные метастазы, хирургическое лечение

Background and objective. Although surgery has traditionally been performed for patients with a single brain metastasis, an increasing number of patients with multiple brain metastases may also be treated surgically. The objective of the study was to analyse postoperative survival results and the clinical factors affecting them.

Material and methods. The records of patients who underwent surgical resection of two or more lesions between January, 2005 and January, 2010 were retrospectively reviewed. Survival was calculated from the date of surgery to the last follow-up evaluation or death and different clinical factors were analyzed in regards to patient survival. Statistical analysis was performed using the SPSS and MedCalc for Windows software.

Results. 36 patients underwent one or more craniotomies. Survival of entire group ranged from 16 days to 37,5 months (mean = 7,29 months). There were four death within 30 days. When divided into Radiation Therapy Group RPA classes, the survival rates were 11,75, 8,58 and 5,31 month for Classes I, II and III, respectively. Regarding impact on survival statistically significant association with a favourable outcome was found for the following factors: number of brain metastases (2-3 vs. 4-6) $p=0,019$ and radicality of metastases removal (all vs. partial) $p=0,018$.

Conclusions. Well-selected patients with multiple brain metastases appear to benefit from surgery.

Key words: multiple brain metastases; surgery

Введение

Метастатическое поражение — один из наиболее распространенных видов опухолевого поражения головного мозга [12]. В группе метастатических опухолей первое место занимают рак легкого (50%), далее следуют рак молочной железы (15%) и меланомы (10%). Меланома наиболее часто проявляется множественными метастазами.

Множественное метастатическое поражение мозга встречается значительно чаще, чем единичный метастаз [4, 12]. Прогнозируемая средняя продолжительность жизни у пациентов с множественными метастазами обычно очень невелика (2,3—7,1 мес). Цель проводимого им лечения — обеспечение оптимального качества жизни [13].

Десятилетиями фракционная дистантная радиотерапия являлась стандартным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг [14]. Хирургическое лечение обычно применяли только у больных с одиночным метастазом. Однако, благодаря возросшей продолжительности жизни

онкологических больных, количество больных с множественными метастазами в головном мозге быстро растет. К настоящему времени совершенствование хирургических технологий позволяет использовать минимально-инвазивные вмешательства и предоперационное планирование при вмешательствах на множественных очагах поражения [9]. Хирургическое лечение с использованием современных технологий позволило улучшить результаты операций даже при множественных метастазах. Это привело к широкому внедрению агрессивной хирургической тактики в комплекс лечения пациентов с множественным метастатическим поражением головного мозга. Однако выбор адекватной тактики лечения таких больных до сих пор является нерешенной проблемой. Алгоритм лечения выбирается индивидуально в зависимости от технических возможностей лечебного учреждения и индивидуальных предпочтений врача. В сложившейся ситуации особенно важен правильный отбор больных для возможного хирургического лечения.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный (2005—2010 гг.) анализ историй болезни пациентов, оперированных по поводу множественных метастазов в головной мозг, проходивших лечение в Рижской Восточной Клинической университетской больнице «Гайлезерс».

Была создана база данных, в которой собраны и проанализированы следующие параметры: возраст, пол, первичное заболевание, клиническое состояние больного по шкале Карновского, количество диагностированных церебральных метастазов, контроль первичного заболевания, количество краниотомий, объем удаления опухолей, послеоперационные осложнения.

Все больные по L. Gaspar и соавт. [5] разделены на RPA классы (Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis): I класс — больные, соответствующие 70 баллам по шкале Карновского, моложе 65 лет, с контролируемым первичным заболеванием и без доказанных экстракраниальных метастазов, III класс — больные, получившие меньше 70 баллов по шкале Карновского, все оставшиеся больные отнесены ко II классу.

Все больные были прооперированы в плановом порядке, в послеоперационном периоде им проводили лечение, включавшее применение антибиотиков, стероидов, антиконвульсантов. В ходе всех операций применяли нейронавигационную систему и кавитронную ультразвуковую систему аспирации. Случаи смерти в течение 30 дней после операции отнесены к послеоперационной смертности. Перед операцией и при выписке проводили оценку состояния больных по шкале Карновского.

Для оценки послеоперационной продолжительности жизни использовали данные регистрателей (продолжительность жизни регистрировали от момента проведения операции до момента данного исследования или даты смерти).

Обработка данных проведена с использованием компьютерных программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) и MedCalc. Кривая показателей продолжительности жизни оценена и построена по методу множительных оценок Каплана—Мейера (Kaplan—Meier survival curves).

Данные анализировали с помощью регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса по факторам продолжительности жизни (Cox proportional-hazards regression) и с использованием *t*-тестов для сравнения групп пациентов. Анализировали следующие факторы: пол пациента (мужчина / женщина), возраст пациента (<65 / >65 лет), гистология (метастазы меланомы/другие метастазы), презентация клинических проявлений метастазов в мозг и первичного очага (синхронно / метасинхронно), KPS (>70 / <70), RTOG RPA класс (I / II, III), количество метастазов (2—3 / 4—6), объем резекции (резекция всех метастазов / резекция части метастазов), контроль первичного заболевания (да / нет).

Результаты

В период с 2005 по 2011 гг. оперированы 36 больных с множественными церебральными метастазами. В составе данной группы было 18 женщин и 18 мужчин, средний возраст составил 58,47 года (min = 35, max = 82 года). У большей части пациентов ($n=15$) были метастазы меланомы. У 26 больных наблюдалось метасинхронное развитие метастазов, в остальных случаях метастазы в головной мозг диагностированы синхронно с первичным заболеванием.

Только у 20 (55,55%) больных выявляли клинически значимую очаговую неврологическую симптоматику, в остальных случаях превалировала симптоматика повышенного внутричерепного давления ($n=9$) или эпилептические припадки ($n=5$). В 2 случаях метастазы не имели клинических проявлений и были выявлены в ходе планового онкологического обследования. Клиническое состояние 15 (41,66%) больных по шкале Карновского было 70 и выше.

Количество диагностированных метастазов составило: в 18 наблюдениях — 2 метастаза, в 9 — 3 метастаза, в 6 — 4 метастаза, в 3 наблюдениях — 5 и более метастазов.

В ходе операций 15 больным удалены все диагностированные метастазы. Остальным больным (21 пациент) проводили удаление только тех образований, которые вызывали неврологическую симптоматику.

В зависимости от количества и локализации метастазов применяли различные варианты хирургического доступа: в 28 случаях одна супратенториальная костно-пластическая трепанация, в 7 наблюдениях — две супратенториальные трепанации, в 1—3 супратенториальных трепанации в течение одной операции.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдали у 3 больных (один послеоперационный менингит в связи с ликвореей из послеоперационной раны и два локальных кровоизлияния в ложе удаленной опухоли).

В течение 30 дней после операции умерли 4 больных.

Сравнительная оценка состояния больных по шкале Карновского до операции и на момент выписки: в 72,22% наблюдений (у 26 больных) клиническое состояние не изменилось, в 27,77% случаев (у 10 больных) состояние улучшилось в среднем на 10 баллов.

Показатели продолжительности жизни после операции колебались от 16 дней до 37,5 мес (в среднем = 7,29 мес, 95% доверительный интервал (СІ) 4,60—9,98%). При разделении по RPA классам, показатели продолжительности жизни составили 11,75; 8,58 и 5,31 мес соответственно для I, II и III классов (см. рисунок).

Принимая во внимание тот факт, что многие больные умерли дома или в районных больницах, у нас не было возможности получить информацию о причинах смерти (церебральная или экстрацеребральная прогрессия заболевания), поэтому не производили анализ причин смерти.

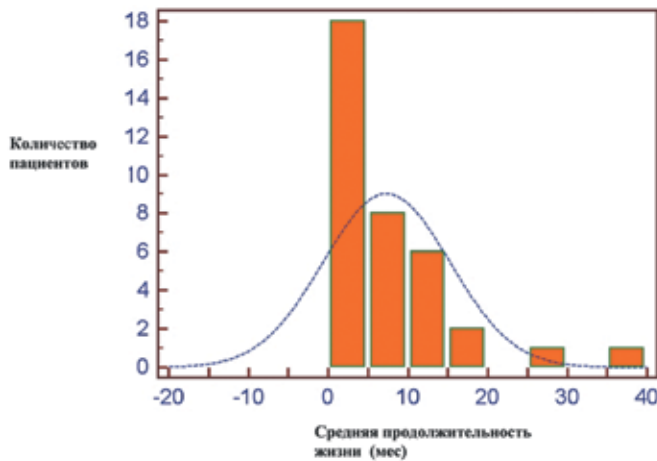


Рис. 1. Средняя продолжительность жизни больных с оперированными многочисленными метастазами головного мозга.

Fig. 1. The mean life duration (months) of patients operated because of multiple brain metastases.

Статистически достоверное позитивное влияние на продолжительность жизни имели следующие факторы: количество метастазов (уровень значимости $p=0,019$) и количество удаленных опухолей (уровень значимости $p=0,018$).

Применяя регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox proportional-hazards regression method), для оценки продолжительности жизни в данной группе пациентов был выбран метод *backward full method* (в модель включают все возможные влияющие переменные с последующим постепенным исключением малозначимых переменных), в результате констатировано значимое влияние на функцию продолжительности жизни 4 ковариат:

- 1) сроки выявления метастазов (синхронно / метасинхронно), $p=0,0843$; коэффициент $b=-0,794$;
- 2) радикальность резекции (удаление всех метастазов / удаление не всех метастазов), $p=0,0735$; коэффициент $b=0,775$;
- 3) пол пациента (мужчина / женщина), $p=0,065$; коэффициент $b=0,825$;
- 4) RPA класс (1 / 2,3), $p=0,0192$; коэффициент $b=1,589$.

В данную модель в результате не были включены (были исключены по причине малой значимости влияния) три переменные: 1) гистоструктура опухоли (меланома / другие метастазы), 2) тяжесть состояния по шкале Карновского (KPS уровень $<70 / >70$), 3) возраст пациента ($<65 / >65$). Уровень значимости данной регрессионной модели продолжительности жизни в целом равен $p=0,0104$.

Дискуссия

Еще 30 лет назад в случае выявления множественного метастатического поражения головного мозга хирургическое лечение считали противопоказанным. Проведение операции счи-

тали нецелесообразным даже при наличии внутримозговой гипертензии у больных без грубого очагового неврологического дефицита и признаков прогрессирования со стороны первичного очага [11].

В настоящее время отношение к возможностям хирургического лечения серьезно изменилось. Сторонники широкого использования хирургического лечения в качестве наиболее общей рекомендации предлагают использовать вмешательство в тех случаях, когда метастазы вызывают клиническую картину сдавления головного мозга в виде нарастающего неврологического дефицита или некупируемой внутримозговой гипертензии, а иные методы лечения не дают результатов [2].

Уже проведены исследования, которые наглядно демонстрируют возможность и эффективность применения хирургического лечения у больных с множественными метастазами.

В ретроспективном исследовании R. Bindal и соавт. 56 больным с множественными метастазами в головной мозг проведено хирургическое лечение [3]. Авторы констатировали, что прогноз у больных с полностью резецированными множественными метастазами был схож с прогнозом у тех больных, у которых был резецирован один (солитарный) метастаз. Прогноз у тех больных, которым не были резецированы все метастазы, был значительно хуже. В результате нашего исследования мы получили схожие данные. Наблюдается статистически достоверная разница в показателях продолжительности жизни больных, которым произведена резекция всех метастазов (10,94 мес), по отношению к больным, которым производили выборочную резекцию метастазов (4,68 мес), уровень значимости различия групп $p=0,018$. Однако не все исследования подтверждают наш опыт [6]. Вопрос остается открытым и требует проведения более углубленного исследования с использованием рандомизации.

Важным критерием для отбора пациентов на хирургическое лечение, по нашему мнению, является количество метастазов. Наиболее неблагоприятный прогноз характерен для больных с четырьмя и более метастазами, этим больным хирургическое лечение обычно не проводят [8]. Больные с четырьмя и более метастазами, которых прооперировали в нашей клинике, также имели статистически неблагоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни по сравнению с больными, у которых были удалены 2–3 метастаза ($p = 0,019$).

Важно отметить, что при отборе кандидатов на хирургическое лечение среди пациентов с множественными метастазами при разработке индивидуального плана лечения для каждого конкретного случая необходимо внимательно оценивать множество факторов, определяющих исход. Международная исследовательская группа RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) с целью прогнозирования длительности проживания при метастатическом поражении головного мозга выделила 3 класса пациентов (RPA class).

При разделении пациентов по классам учитывали следующие показатели: индекс по шкале Карновского, возраст пациентов и состояние экстракраниального заболевания [5]. Пациентов I класса считают наиболее перспективными кандидатами для хирургического лечения. Для пациентов II класса нет стандартных рекомендаций. Показания к вмешательству должны выбираться строго индивидуально с учетом операционного риска и сравнительно небольшой продолжительности жизни для данной группы. Пациентов III класса с наиболее неблагоприятным прогнозом обычно не оперируют [1]. В нашем исследовании средняя продолжительность жизни пациентов I класса составила 11,75 мес, пациентов II и III класса RPA — 6,21 мес (уровень значимости различия групп $p = 0,098$). Поэтому, учитывая непродолжительный срок жизни пациентов II и III класса RPA, по нашему мнению, в большинстве случаев им целесообразно предложить курс фракционной дистантной лучевой терапии с возможным подключением стереотаксической радиохирургии. При этом необходимо помнить, что использование дистантной фракционной радиотерапии после хирургического лечения или радиохирургии заметно снижает риск интракраниальных рецидивов и появления новых мета-

стазов, однако не улучшает качества жизни и не увеличивает ее продолжительность [7].

В течение последних 20 лет одним из основных методов лечения множественного метастатического поражения головного мозга стала радиохирургия [10]. С 2010 г. радиохирургическое оборудование Novalis доступно и в Рижской Клинической Университетской больнице. За это время в ней накоплен только начальный опыт лечения больных с церебральными метастазами. Для самостоятельной оценки этого метода у авторов еще недостаточно собственных данных, которые можно будет сравнить с результатами других методов лечения.

Заключение

При проведении хирургического лечения у больных с множественными метастазами наиболее благоприятный результат следует ожидать у пациентов с показателем KPS > 70 при наличии 2-3 опухолей и при их одномоментном полном удалении. Выбор тактики лечения этих больных должен быть строго индивидуальным с учетом прогностического значения RPA класса.

Таблица 1 / Table 1

Характеристики групп больных и результаты анализа данных прогностического T-теста различия групп / Characteristics of patients' groups and results of data analysis of predictive T-test for differences between groups

Признак	Кол-во пациентов	Средняя продолжительность жизни, мес	Значение p -уровня (95%)
Пол мужчины женщины	18 18	7,827±1,53 6,760±2,20	0,694
Возраст, годы >65 <65	10 26	4,637±1,73 8,317±1,34	0,103
Презентация синхронно метахронно	10 26	7,796±1,74 7,100±1,65	0,774
Контроль первичной опухоли да нет	21 15	7,721±2,13 6,695±1,19	0,677
Количество метастазов 2-3 4-6	27 9	8,586±1,65 3,416±1,28	0,019
Локализация первичной опухоли Меланома Молочная железа Пищеварительный тракт Легкие Яичники и шейка матки Почки Неизвестно	15 9 3 2 2 1 4	7,833±1,78 7,877±4,11	0,726 (меланома / другие) 0,548 (молочная железа / другие)
KPS ≥70 <70	15 21	10,063±2,69 5,315±1,09	0,077
RPA I II, III	7 29	11,759±4,84 6,216±1,14	0,098
Радикальность резекции Полная Парциальная	15 21	10,941±2,64 4,688±0,98	0,018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Аусландс Каспарс Янович — врач нейрохирург — ординатор нейрохирургического отделения Рижской Восточной Клинической Университетской больницы клиники «Гайлезерс», ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии Университета имени П. Страдыня; e-mail: ka75@inbox.lv

Озолс Ролф Янович — врач нейрохирург — ординатор нейрохирургического отделения Рижской Восточной Клинической Университетской больницы клиники «Гайлезерс»; ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии Университета имени П. Страдыня; e-mail: ozols_5@inbox.lv

Карклина Юлия Александровна — врач нейрохирург — ординатор нейрохирургического отделения Рижской Восточной Клинической Университетской больницы клиники «Гайлезерс», e-mail: jkarklina@inbox.lv

Апшквалне Дайна Людвиговна — врач нейроонколог — ординатор нейрохирургического отделения Рижской Восточной Клинической Университетской больницы, клиники «Гайлезерс»; доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Университета имени П. Страдыня, e-mail: daina.apskalne@inbox.lv

ЛИТЕРАТУРА

1. *Agboola O., Benoit B., Cross P.* et al. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:155—159.
2. *Al-Shamy G., Sawaya R.* Management of brain metastases : the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009;92:275-28.
3. *Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E.* et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210—216.
4. *Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T.* et al. Distribution of brain metastases . *Arch.Neurol.* 1988;45:741—744.
5. *Gaspar L.E., Scott C., Rotman M.* et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three three Radiation Therapy Oncology Group brain metastases trials . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.
6. *Hazuka M.B., Bureson W.D., Stroud D.N.* et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:369—373.
7. *Kocher M., Soffritti R., Abacioglu U.* et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134-141.
8. *Nieder C., Andratschke N., Grosu A.L.* et al. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2003;179:16—20.
9. *Pollock B.E., Brown P.D., Foote R.L.* et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 2003;61:73—80.
10. *Rades D., Pluemer A., Veninga T.* et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 2007;110:2285-2292.
11. *Ransohoff J.* Surgical management of metastatic tumors . // *Semin Oncol* . 1975 ; 2 :21-27.
12. *Sawaya R., Bindal R.K.* Metastatic brain tumors . *Brain Tumors* . Edinburgh : Churchill Livingstone,1995:923-946 .
13. *Soffritti R., Cornu P., Delattre J.Y.* et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases : report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:674-81.
14. *Tsao M.N., Lloyd N.S., Wong R.K.* et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: A systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 2005;31:256-273.