

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Комментарий к статье К.Я. Аусландса и соавт.

«Влияние клинических факторов на продолжительность жизни в послеоперационном периоде у больных с множественными метастазами злокачественных опухолей в головной мозг».

Г.Ю. Евзиков<sup>1</sup>, А.В. Голанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Отдел радиотерапии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Учитывая неуклонный рост количества онкологических заболеваний и увеличение срока жизни пациентов со злокачественными новообразованиями, число больных с метастатическим поражением головного мозга постоянно растет. Лечение этих пациентов требует мультидисциплинарного подхода. Роль нейрохирургии в комплексе лечебных мероприятий остается предметом постоянных дискуссий. В исследованиях, проведенных в 1960—1970-е годы, число операций по поводу метастазов в головной мозг составляло около 10% от общего количества операций, выполненных по поводу опухолей головного мозга. В настоящее время этот показатель сильно варьирует и в ряде клиник достигает 40%. Таким образом, мозговые метастазы в клиниках, активно прибегающих к использованию агрессивной хирургической тактики, становятся наиболее частой причиной нейроонкологических операций у взрослых [28]. Актуальность данной проблемы и отсутствие общепринятой и жестко регламентированной лечебной тактики в отношении этих пациентов требуют постоянного подробного ознакомления нейрохирургов с современными методами лечения метастатического поражения мозга.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в 1990-е годы, в США ежегодно выявлялось 100—170 тыс. новых случаев метастатического поражения головного мозга. Среди лиц старше 60 лет метастазы в головном мозге выявляются значительно чаще, чем первичные опухоли ЦНС [10, 15].

Метастазы могут быть единичными, солитарными или множественными. Термин «единичный метастаз» используют при наличии только одного метастаза в головном мозге. При этом могут обнаруживаться отдаленные метастазы в других органах. Термин «солитарный метастаз» используют в случаях, когда единичный метастаз в головном мозге является единственным обнаруженным отдаленным метастазом. В случае обнаружения двух и более метастазов в головном мозге используется определение «множественные метастазы», независимо от распространенности метастатического поражения других органов [12]. Множественные метастазы встречаются значи-

тельно чаще солитарных и единичных. По мере совершенствования систем нейровизуализации частота выявления множественных метастазов в головном мозге постоянно растет. По данным современных нейровизуализационных и патоморфологических исследований, показатель встречаемости множественных метастазов достигает 70—80%, на единичные и солитарные метастазы приходится только 20—30% наблюдений метастатического поражения головного мозга. Метастазы рака почки и толстого кишечника чаще бывают единичными. При раке легкого и меланоме высока вероятность множественных метастазов [18].

В своей работе при анализе результатов оперативного лечения К.Я. Аусландс и соавторы ссылаются на хорошо известное онкологам разделение пациентов с метастатическим поражением головного мозга на RPA-группы, предложенное RTOG. Деятельность RTOG, история создания этой классификации и возможность ее использования при анализе хирургической серии пациентов не известны большинству нейрохирургов, поэтому требуют пояснения и обсуждения. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) является международной исследовательской ассоциацией онкологов-радиологов, выполняющей крупные исследования с целью выявления оптимальных вариантов радиологического лечения онкологических больных. В течение последних десятилетий RTOG провела ряд кооперативных исследований, направленных на определение оптимальной дозы и режима фракционирования при лучевой терапии в режиме фракционированного облучения всей головы (wholebrainradiotherapy (WBRT)) в лечении метастатического поражения головного мозга. Это исследования RTOG 6901 [5], RTOG 7361 [7], RTOG 8528 [16], RTOG 9104 [11].

Для определения прогноза продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга в 1997 г. группа экспертов RTOG проанализировала всю базу данных своих предыдущих исследований, которая включала данные 2 тыс. пациентов [6]. Основной целью работы являлось выявление статистически достоверных факторов, позволяющих прогнозировать продолжительность жизни пациентов с метастатическим

поражением головного мозга. Наиболее значимым фактором прогноза, по данным этой работы, признан показатель KPS, далее следуют возраст больного и активность системного онкологического процесса. При определении средних сроков проживания больные были разбиты на 3 группы (RPA-классы). Между классами доказана статистически достоверная разница в сроках проживания. Первый класс — пациенты, имевшие статус по шкале Карновского (KPS) не менее 70, возраст не старше 65 лет, первичный очаг без признаков прогрессирования, отсутствие экстракраниальных метастазов или единичный экстракраниальный метастаз (показатель средней продолжительности жизни — 7,1 мес), третий класс — пациенты, имевшие KPS ниже 70 (показатель средней продолжительности жизни — 2,3 мес), второй класс — все пациенты, не вошедшие в первую и третью группу (показатель средней продолжительности жизни — 4,2 мес). Исследование явилось самой крупной статистической разработкой проблемы прогнозирования продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Таким образом, разделение пациентов на RPA-классы авторами проведено в группе пациентов, пролеченных только с помощью WBRT. Изучение прогностической значимости этой классификации для анализа продолжительности жизни в хирургической серии пациентов было проведено Pollock и соавт. [14]. Работа основана на анализе серии из 52 оперированных пациентов с множественными метастазами. Прогностическая ценность RPA-классов полностью подтверждена и на материале оперированных больных. В настоящее время опубликованы данные ретроспективного анализа значимости прогностических факторов, предложенных экспертами RTOG, но уже применительно к метастазам различных первичных опухолей. Исследование P.W. Sperduto и соавт. 2010 г. [19] является более масштабным, чем исследование RTOG. Оно включает анализ более чем 4 тыс. пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Для метастазов рака легкого независимыми прогностически значимыми факторами прогноза продолжительности жизни являются KPS, возраст, наличие экстракраниальных метастазов, число мозговых метастазов. Все перечисленные модальности соответствуют данным исследований RTOG и RPA анализа. Для метастазов меланомы и рака почки значимыми факторами являются только KPS и число мозговых метастазов. Для метастазов рака молочной железы и гастроинтестинальных видов рака единственным прогностически значимым фактором является KPS.

Результаты К.Я. Аусландса и соавторов по определению значимости факторов прогноза полностью соответствуют результатам В. Pollock и соавт. [14], но, по нашему мнению, пояснения требует тот факт, что высокая прогностическая значимость показателя KPS и возраста больного, полученная экспертами RTOG [6] и P. Sperduto и соавт. [19], К.Я. Аусландсом и соавторами в их работе не подтверждается.

До настоящего момента у больных с множественным метастатическим поражением головного мозга отсутствует единообразный подход к выбору

показаний для операции. При решении вопроса о целесообразности операции необходимо учитывать тот факт, что прогнозировать длительность течения заболевания и качество жизни пациента с метастатическим поражением головного мозга очень трудно. Эти показатели зависят от разных причин (показатель KPS, возраст, активность первичного онкологического процесса, наличие и активность системных метастазов и т.д.) и поэтому могут быть независимы от методик лечения, применяемых к метастазам в мозге. Нужно помнить, что 50% пациентов с клинически значимым метастатическим поражением мозга умирают от внемозговых причин [9]. Поэтому провести рандомизированные исследования, определяющие степень влияния вмешательства по поводу метастатической опухоли мозга на продолжительность и качество жизни пациента, очень трудно. Наиболее полно соответствуют критериям подобных исследований пациенты с солитарными метастазами. Для них показания к операциям основываются на выводах рандомизированных исследований [13, 20]. При наличии множественных метастазов наиболее значимым является исследование, проведенное группой авторов из Центра рака Техасского университета, которое упоминают в своей работе К.Я. Аусландс и соавт. [4]. В исследовании показано, что при одномоментном удалении множественных метастазов (рассматривались пациенты, имеющие от 2 до 4 метастазов), доступных для хирургического удаления, послеоперационная летальность и средняя послеоперационная длительность проживания не отличаются от аналогичных показателей при солитарных метастазах. Средняя длительность послеоперационного проживания после резекции солитарных метастазов в этом исследовании составила 14 мес, после одномоментной резекции множественных (2—4) метастазов — 14 мес, после резекции метастаза (метастазов) с сохранением одного или нескольких метастазов — 6 мес. Однако данное исследование проводили в условиях очень жесткого отбора кандидатов на оперативное лечение. В исследование включали только пациентов с контролируемым процессом в первичном очаге и отсутствием экстракраниальных метастазов, поэтому их и сравнивали с группой пациентов с солитарным метастазом. К сожалению, в большинстве наблюдений пациенты с множественным метастатическим поражением головного мозга, попадающие в поле зрения нейрохирурга, имеют различные клинические варианты, отягощающие прогноз течения заболевания: метастатическое поражение других органов, впервые обнаруженный первичный очаг с неизвестным прогнозом его лечения (синхронная диагностика) или низкий показатель KPS. Это не позволяет рассматривать вмешательство как средство продления жизни пациента, но сохраняются показания, связанные с возможным улучшением качества жизни. При множественных метастазах решение вопроса о целесообразности операции в абсолютном большинстве случаев основывается только на экспертной оценке

нейрохирурга, радиолога и онколога. В своей работе К.Я. Аусландс и соавт. не обсуждают принципов отбора кандидатов на оперативное лечение, что затрудняет оценку работы, т.к. отсутствие стандартного подхода к этой проблеме в мире приводит к значительному расхождению частоты вмешательств по поводу множественных мозговых метастазов в разных клиниках. По мнению R. Sawaya, 2004 г. [17], вопрос о возможном оперативном лечении с целью улучшения качества жизни можно рассматривать при предполагаемом сроке дальнейшего проживания свыше 4 мес. При этом прогнозирование срока жизни пациентов, как уже обсуждалось ранее, затруднительно. Учитывая результаты прогностического исследования экспертов RTOG [6], наиболее перспективными с хирургической точки зрения являются пациенты, сохраняющие способность к самообслуживанию и не имеющие клинических и визуализационных признаков быстрого роста со стороны первичного очага (контролируемая первичная опухоль). У пациентов с низким показателем KPS вопрос об операции может рассматриваться только в тех случаях, когда, по мнению хирурга, удаление метастаза может привести к регрессу очаговых выпадений или регрессу быстро нарастающей внутричерепной гипертензии. Необходимо помнить, что более короткие сроки проживания при грубой очаговой симптоматике подтверждаются не только исследованиями в группе больных подвергнутых только WBRT [6, 9], но и в группе оперированных пациентов [1].

К.Я. Аусландс и соавторы в своей работе не обсуждают возможность использования радиохирургии в связи с отсутствием достаточного для анализа собственного клинического материала. Однако на настоящее время радиохирургия является важнейшим элементом в комплексе лечения множественных метастазов, и при анализе хирургического материала необходимо четко обозначить показания к использованию этой методики и состояние проблемы «хирургия или радиохирургия?» на настоящий момент.

Для оценки возможностей радиохирургической технологии в лечении пациентов с множественными метастазами было проведено многоцентровое рандомизированное исследование RTOG 9508 [2]. В исследование был включен 331 пациент, имевшие 1–3 метастаза и подвергнутые WBRT (164 больных) или радиохирургии с последующей WBRT (167 больных). Средний срок проживания в общей массе больных с множественными метастазами в обеих группах не имел статистически значимых различий. Среди пациентов с множественными метастазами удалось выделить небольшие подгруппы, в которых было доказано увеличение срока проживания после радиохирургии. В число последних входят больные, относящиеся к первому RPA-классу, а также пациенты с метастазами немелкоклеточного рака легких. Показатель локального контроля для пациентов, переживших 1 год, был выше в радиохирургической группе — 88% (для WBRT — 63%). Смерть вследствие нарастания неврологической симптоматики также чаще отмечали в группе

пациентов после изолированной WBRT (радиохирургии + WBRT — 26%, WBRT — 36%). Качество жизни пациентов в первые 6 мес также было выше после проведения радиохирургии. Таким образом, исследование доказало, что радиохирургия в сочетании с WBRT обеспечивает эффективный контроль за прогрессированием метастазов и повышает качество жизни за счет меньшей степени прогресса неврологической симптоматики в сравнении с изолированной WBRT. Однако значимость влияния на продолжительность жизни при множественных метастазах не была подтверждена. Высокая эффективность радиохирургии поставила вопрос о целесообразности проведения последующей WBRT. Для ответа на этот вопрос были проведены 2 крупных многоцентровых исследования. Исследование Н. Aoyama, Н. Shirano, М. Tago и др. [3] провело оценку влияния WBRT на качество и срок жизни пациентов после радиохирургического лечения. Исследование доказало, что сочетание WBRT и радиохирургии обеспечивает более эффективный контроль за прогрессированием мозговых метастазов по сравнению с изолированной радиохирургией, но не влияет на средний срок проживания пациентов. Выводы исследования, относящиеся к срокам проживания, практически полностью согласовываются с выводами исследования RTOG 9508, так как большинство пациентов, включенных в данную работу, имели множественные метастазы, и вследствие этого выбор метода лечения не мог значимо повлиять на длительность их проживания. Последнее крупное международное рандомизированное исследование, направленное на выработку оптимального лечебного комплекса при множественном метастатическом поражении головного мозга, проведено Европейской исследовательской группой EORTC. Целью исследования являлся ответ на вопрос: может ли WBRT улучшить качество жизни у пациентов с множественными метастазами, если первично была проведена резекция опухолей или радиохирургия? В исследование были включены пациенты с 1–3 метастазами (большинство пациентов с множественными метастазами). Критерий включения предполагал полную функциональную независимость пациента и контролируемый первичный процесс. Исследование показало, что WBRT позволяет снизить число локальных рецидивов и риск развития новых мозговых метастазов как после резекции, так и после радиохирургии, но при этом не увеличило срок жизни и длительность периода функциональной независимости пациента [8]. Несмотря на полученные результаты исследования авторы заключают, что проведение WBRT целесообразно в связи с повышением контроля за ростом мозговых метастазов.

Таким образом, оптимальным вариантом лечения больных с множественными метастазами, которые могут быть отнесены к классу RPAI, является сочетание радиохирургии + WBRT или хирургическое лечение + WBRT. До настоящего момента не проведено крупных многоцентровых исследований по сравнительной оценке эффективности открытой операции и радиохирургичес-

кого воздействия при множественном метастатическом поражении головного мозга. Вопрос о предпочтительности хирургического или радиохирургического лечения остается не полностью разрешенным. Достоинством открытой операции являются: быстрый регресс локальной симптоматики, отсутствие необходимости в длительной стероидной терапии в послеоперационном периоде, гистологическая верификация диагноза, отсутствие лимита, связанного с размером опухоли. Преимуществами радиохирургического метода являются: отсутствие инвазивности, возможность проведения вмешательства в амбулаторных условиях, отсутствие риска гнойных осложнений и риска, связанного с общей анестезией, доступность глубинных опухолей, при которых открытая операция сопряжена с высоким риском интраоперационной травмы мозга.

По мнению большинства авторов, при наличии бессимптомных метастазов или негрубом и непрогрессирующем неврологическом дефиците в случае небольших метастазов предпочтение следует отдавать радиохирургии. При быстро прогрессирующем неврологическом дефиците (грубая очаговая симптоматика или внутричерепная гипертензия) или размере образования > 3,5 см предпочтение необходимо отдавать хирургическому вмешательству. При множественных метастазах возможно сочетание хирургического и радиохирургического воздействия. Например, удаление крупного или клинически значимого очага с радиохирургическим воздействием на остальные.

## Заключение

Лечение множественного метастатического поражения головного мозга требует мультидисциплинарного подхода и тесного сотрудничества онкологов, радиологов и нейрохирургов. Нейрохирургическая операция является только одним из возможных компонентов лечения и в подавляющем большинстве случаев не должна рассматриваться как изолированное лечебное мероприятие. Постоянное увеличение числа пациентов с метастатическими опухолями головного мозга требует внимательного отношения к этой группе больных и четкой проработки вопросов хирургического, радиохирургического и лучевого лечения. Оптимальная лечебная тактика при множественном метастатическом поражении головного мозга должна учитывать возможности различных методов лечения и их сочетаний.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Евзиков Григорий Юльевич* — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Перового МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: mmaevzikov@mail.ru

*Голанов Андрей Владимирович* — д.м.н., профессор, руководитель отдела радиотерапии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, e-mail: golanov@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Aghoula O., Benoit B., Cross P.* et al. Prognostic factors derived from recursive partitioning analysis (RPA) of RTOG brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastases cases. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998 — Vol.42 — P.155—159.
2. *Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W.* et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. // *Lancet* — 2004 — Vol. 363 — P. 1665—1672.
3. *Aoyama H., Shirano 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 — Vol. 295 — P. 2483—2491.
4. *Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E.* Surgical treatment of multiple brain metastases. // *J. Neurosurgery.* — 1993. — V. 79. — P. 210—216.
5. *Borgelt B., Gelber R., Larson M.* et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for palliation of brain metastases: final results of two studies by the RTOG. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981 — Vol.7 — P.1633—1638.
6. *Gaspar L., Scott C., Rotman M.* et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three RTOG brain metastases trials. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997 — Vol.37 — P.745—751.
7. *Gelber R.D., Larson M., Borgelt B.B.* et al. Equivalence of radiation schedules for palliative treatment of brain metastases with favorable prognosis. // *Cancer* — 1981 — Vol. 48 — P.1748—1753.
8. *Kocher M., Soffiatti R., Abacioglu U.* et al. Adjuvant whole-brainradiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. // *J. Clin. Oncol.* — 2011 — Vol. 29(2) — P.134—141.
9. *Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J.* et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases. A review of 1292 patients. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999 — Vol.43 — P.795—803.
10. *Mintz A.P., Cairncross J.G.* Treatment of single brain metastasis. The role of radiation following surgical excision. // *JAMA.* — 1998 — Vol.280 — P. 1527—1529.
11. *Murrey K.J., Scott C., Greenberg H.M.* et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patient with unresected brain metastases: a report of RTOG 9104. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997 — Vol.39 — P.571—574.
12. *Oneschuk D., Bruera E.* Palliative management of brain metastases. // *Support Care Cancer.* — 1998. — V. 6. — P. 365—372.
13. *Patchell R.A., Tibbs P.A., Wallsh J.W.* et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — V. 322. — P. 494—500.
14. *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 — Vol. 61(1) — P.73-80.
15. *Posner J.B.* Management of brain metastases. // *Rev Neurol (Paris)* — 1992 — Vol. 148(6-7) — P.477 — 487.
16. *Sause W.T., Scott C., Kirsch R.* et al. PHASE I / II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85 — 28. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993 — Vol.26 — P.653—657.
17. *Sawaya R.* Intracranial metastases. // *Blackwell Futura.* — 2004. P.111.
18. *Soffiatti R., Ruda R., Mutani R.* Management of brain metastases. // *J. Neurology.* — 2002. — V. 249. — P. 1357—1369.
19. *Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K.* et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010 — Vol.77(3) — P. 655—661.
20. *Vecht C.J., Haaxma — Reiche H., Noordijk E.M.* et al. Treatment of a single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? // *Ann. Neurol.* — 1993 — Vol. 33 — P. 583—590.