

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Метастазы в головной мозг развиваются при многих видах рака, чаще всего рака легких. В качестве современных методов лечения применяются облучение всего головного мозга, хирургическая резекция, стереотаксическая радиохирургия, химиотерапия. Кортикостероиды и противосудорожные препараты обычно используются с паллиативной целью (уменьшение отека, судорог и т. д.). Общая медиана выживаемости составляет только 4 месяца после облучения всего головного мозга. Комбинации радиотерапии с новыми противоопухолевыми агентами находятся в стадии клинических исследований, предварительные результаты III фазы которых обнадеживают. Несмотря на отсутствие улучшения общей выживаемости, некоторые исследования демонстрируют снижение смертности от прогрессирования метастазов в головной мозг и продление времени до появления неврологических и когнитивных расстройств. Перспективным следует считать поиск новых агентов-сенситизаторов радиотерапии.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, облучение всего головного мозга, стереотаксическая радиохирургия, хирургическая резекция, химиотерапия.

Метастази в головний мозок розвиваються при багатьох видах раку, найчастіше раку легень. Як сучасні методи лікування застосовуються опромінення всього головного мозку, хірургічна резекція, стереотаксична радіохірургія, хіміотерапія. Кортикостероїди та протиепілептичні препарати зазвичай використовуються з паліативною метою (зменшення набряку, судом і т.і.). Загальна медіана виживаності становить всього 4 місяці після опромінення всього головного мозку. Комбінації радіотерапії з новими протипухлинними агентами знаходяться у стадії клінічних досліджень, попередні результати III фази яких обнадіють. Незважаючи на відсутність поліпшення загальної виживаності, деякі дослідження демонструють зниження смертності від прогресування метастазів у головний мозок і продовження часу до появи неврологічних і когнітивних розладів. Перспективним слід вважати пошук нових агентів-сенситизаторів радіотерапії.

Ключові слова: метастази в головний мозок, опромінення всього головного мозку, стереотаксична радіохірургія, хірургічна резекція, хіміотерапія.

Brain metastases are an important sequelae of many types of cancer, most commonly lung cancer. Current treatment options include whole-brain radiation therapy (WBRT), surgical resection, stereotactic radiosurgery, and chemotherapy. Corticosteroids and antiepileptic medications are commonly used for palliation of mass effect and seizures, respectively. The overall median survival is only 4 months after WBRT. Combined-modality strategies of WBRT with either chemotherapy or novel anticancer agents are under clinical investigation. Promising results have been obtained with several experimental agents and confirmatory phase III trials are underway. Although improvement in overall survival has not been seen universally, reduction in death due to progression of brain metastases and prolongation of the time to neurologic and neurocognitive progression have been reported in selected series. On the basis of these findings, it might be possible to identify new agents that may enhance the efficacy of WBRT.

Key words: brain metastases, whole-brain radiation therapy, stereotactic radiosurgery, surgical resection, chemotherapy.

Вступление. Метастазы в головном мозге являются одним из основных неврологических осложнений, ассоциированных с раком, они развиваются в среднем у 20-40% онкологических больных [1]. Наиболее частым источником метастазов в головной мозг является рак легкого, при котором они диагностируются у 25% первичных больных [2]. Часто в головной мозг метастазируют также рак грудной железы, меланома,

колоректальный рак, рак почки и аденокарцинома из невыясненного первичного очага [3]. Несмотря на появление в последнее время новых перспективных терапевтических агентов, общей и пока непреодолимой проблемой является их неспособность преодолеть гематэнцефалический барьер [4].

Общая выживаемость при метастазах в головном мозге остается крайне низкой и поданным большинства

исследований не превышает 4 месяцев после облучения всего головного мозга. Тем не менее, она варьирует в зависимости от гистологии первичной опухоли (2 года живут 1,7 % больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого и 23,9 % больных раком яичников при средней выживаемости 8,1 %). Факторами более благоприятного прогноза считаются также удовлетворительный общий статус, возраст менее 65 лет, хороший контроль первичной опухоли, отсутствие экстракраниальных метастазов, наличие солитарных метастазов в головном мозге [5].

Эффективность лечения метастазов в головном мозге следует проводить не только по показателю общей выживаемости, поскольку этот критерий не является вполне объективным из-за риска экстракраниальной прогрессии при активно метастазирующих опухолях, являющихся основными источниками поражения головного мозга. Большое значение имеет также качество жизни пациентов, поскольку метастазы в головном мозге часто служат причиной тяжелых неврологических и нейрокогнитивных расстройств.

Учитывая тот факт, что применение радиотерапии не обеспечивает существенного увеличения общей выживаемости, 87 % радиационных онкологов считают, что основной целью при облучении головного мозга является не продолжительность жизни, а именно ее качество, т. е. максимальное продление периода до появления неврологических и нейрокогнитивных нарушений, прежде всего памяти, внимания, способности к переключению задач, двигательных и речевых функций, которые проявляются в разной степени у 90,5 % больных [6].

Примечательно, что тяжесть неврологических и нейрокогнитивных расстройств коррелирует с общим объемом поражения вещества головного мозга, но не с количеством метастатических очагов в нем [7].

Материалы и методы. По данным рандомизированных исследований проанализированы результаты различных методов лечения метастазов злокачественных новообразований в головной мозг: радиотерапии, хирургии, стереотаксической радиохирургии, химиотерапии. Определены оптимальные алгоритмы лечения при различных вариантах метастатического поражения головного мозга.

Результаты исследования. Облучение всего головного мозга является методом выбора после того, как достигнута стабилизация неврологических симптомов с помощью кортикостероидов и антиконвульсантов. Впервые данный метод лечения начал применяться в 1950-х годах [8]. С тех пор опробовано множество протоколов лучевой терапии, анализ которых позволяет прийти к заключению, что ни величина суммарной очаговой дозы, ни режим фракционирования не оказывает влияния на выживаемость [9-13].

Облучение всего головного мозга продлевает время до появления неврологических и нейрокогнитивных нарушений, связанных с прогрессией заболевания, однако не улучшает общую выживаемость [1].

Несмотря на то, что до сих пор не существует окончательного консенсуса об оптимальном протоколе лучевой терапии, на практике в большинстве ведущих мировых клиник используются режимы 30 Гр за

10 фракций по 3 Гр в течение 2 недель либо 37,5 Гр за 15 фракций по 2,5 Гр в течение 3 недель [14]. Радиотерапия в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией СОД до 70,4 Гр не приводит к улучшению результатов лечения [11, 12].

Основным положительным эффектом облучения всего головного мозга является контроль неврологических симптомов и улучшение нейрокогнитивных функций. Тем не менее, выживаемость при применении облучения всего головного мозга в качестве единственного метода лечения остается низкой, ответа удается достичь только у половины пациентов [14].

В противоположность возможным положительным эффектам радиотерапии продолжают существовать опасения, что она может вызывать серьезные осложнения в виде нейрокогнитивных нарушений в отдаленные сроки после облучения. Такие предубеждения остаются устойчивыми несмотря на то, что существует немного достоверных данных об отдаленных осложнениях лучевой терапии. В исследовании [15], где анализировались осложнения облучения всего головного мозга через год после окончания лечения, указывается, что у 11 % пациентов развилась деменция. Однако при более тщательном анализе показано, что все случаи деменции отмечались после использования разовых фракций 5-6 Гр, тогда как при ежедневных дозах не более 3 Гр риск деменции не увеличивается. Таким образом, облучение всего объема головного мозга фракциями по 2-3 Гр, практикующееся наиболее широко в настоящее время, можно признать безопасным в плане риска развития отдаленных нейрокогнитивных нарушений.

Показано также, что частота нейрокогнитивных расстройств коррелирует не только с фактом проведения облучения, но и с ответом метастазов на лучевую терапию. Так, если в результате облучения отмечалась стабилизация или частичная регрессия метастазов в головном мозге по данным МРТ, также улучшались и нейрокогнитивные функции, тогда как при неэффективности лучевой терапии (прогрессия по данным МРТ) отмечалось ухудшение нейрокогнитивного статуса [7].

Хирургическая резекция является важной составной частью комплексного лечения метастазов в головной мозг, прежде всего в группе пациентов с хорошим прогнозом и надежным контролем первичной опухоли. Показано, что сочетание хирургического лечения с облучением всего головного мозга в суммарной очаговой дозе 36-40 Гр за 12-20 фракций по сравнению с только облучением в той же дозе способствует снижению частоты прогрессии интракраниальных метастазов (20 % против 52 %, $P < 0,02$) и увеличению медианы выживаемости до 10 мес. против 4 мес., $P < 0,04$ [16; 17].

Однако при планировании хирургического вмешательства по поводу метастазов в головной мозг необходимо учитывать, что данный метод лечения имеет свои ограничения. В частности, доказано преимущество в медиане выживаемости (14 мес. против 6 мес.) только в тех случаях, когда удавалось удалить все метастазы, в случае же циторедуктивных операций эффект хирургического лечения нивелируется [18].

Стереотаксическая радиохирургия (20-30 Гр) в комбинации с облучением всего головного мозга (30-

37,5 Гр) достоверно увеличивает период до местной прогрессии интракраниальных метастазов (36 мес. против 6 мес. по сравнению с только облучением всего головного мозга в тех же дозах, $P = 0,0016$) [19].

К сожалению, это преимущество удастся реализовать только в случае солитарных метастазов, при множественных поражениях эффект стереотаксической хирургии не отличается от облучения всего головного мозга. Не имеет значения и аппаратное обеспечение стереотаксической хирургии: одинаковых результатов можно достичь как при использовании линейных ускорителей, так и гамма-ножа.

Что касается общей выживаемости, то комбинация стереотаксической хирургии с облучением всего головного мозга не дает преимуществ: 8,2 мес. против 8,6 мес. [20].

У пациентов с небольшим количеством метастазов в головном мозге (не более трех) предпринимались также попытки обойтись без облучения всего объема головного мозга, используя только стереотаксическую радиохирургию. В группе стереотаксической радиотерапии по сравнению с комбинацией последней и облучения всего головного мозга медиана выживаемости не отличалась (7,9 мес. против 7,6 мес.), неврологическая и нейрокогнитивная сохранность была также одинаковой (27 % против 32 %). При этом пациенты, которым ограничивались только стереотаксической радиотерапией и не проводили облучение всего головного мозга, существенно проигрывали в частоте развития метастазов в других отделах головного мозга: через год после окончания лучевого лечения метастазы не развивались у 82 % в комбинированной группе против 48 % в группе только стереотаксической радиотерапии, $P = 0,001$. Кроме того, 12- и 24-месячный локальный контроль составлял 70 % и 30 % в группе только стереотаксической радиохирургии против 86 % и 86 % при комбинации стереотаксиса и облучения всего головного мозга [21].

Таким образом, можно прийти к заключению, что использование только стереотаксической радиохирургии хотя и не снижает общую выживаемость, но очень существенно снижает локальный контроль. По этой причине использование только стереотаксической радиотерапии без облучения всего головного мозга в настоящее время нельзя признать целесообразным.

Облучение всего головного мозга после радикальной резекции всех метастазов способствует существенному уменьшению частоты внутримозговой прогрессии как на месте удаленных метастазов (10 % против 46 %, $P < 0,001$), так и в других областях головного мозга (14 % против 37 %, $P < 0,01$). Несмотря на то, что пациенты, получившие лучевую терапию после хирургического лечения, намного реже умирают от неврологических осложнений по сравнению с только хирургической группой (14 % против 44 %, $P = 0,003$), медиана выживаемости между группами не отличается: 48 нед. против 43 нед., $P = 0,39$ [22].

Химиотерапия традиционно играла несущественную роль в лечении метастазов в головном мозге. Проблемы заключались как в невозможности доставить тяжелые гидрофильные молекулы цитостатиков через гематоэнцефалический барьер, так и в трудностях выбора оптимального агента и его оптимального дозирования [1].

Чувствительность внутримозговых метастазов в химиотерапии существенным образом зависит от гистологии первичной опухоли: наиболее чувствительны метастазы мелкоклеточного рака легкого, лимфом, в меньшей степени немелкоклеточного рака легкого, грудной железы [1].

Из современных цитостатиков одним из самых активных и перспективных является темозоламид. При использовании этого препарата в дозе 75 мг/м^2 на протяжении всего курса облучения головного мозга (10 фракций по 3 Гр на протяжении 3 недель) удается достичь существенно лучшего ответа опухоли по сравнению с только дистанционным облучением (53 % против 33 %). Положительный эффект особенно выражен у пациентов моложе 60 лет и имеющих статус Карновского $> 90 \%$ ($P = 0,03$). Существенной разницы в контроле неврологической симптоматики не отмечается. Разница в общей выживаемости в пользу комбинации темозоламида с облучением, хотя и статистически недостоверна: 8,3 мес. против 6,3 мес., $P = 0,179$ [23].

В качестве цитостатиков, усиливающих эффект радиотерапии, испробованы также топотекан и паклитаксел. Топотекан в комбинации с облучением всего головного мозга продемонстрировал хороший ответ метастатических очагов при удовлетворительной толерантности к лечению [24].

Паклитаксел сравнивался с облучением всего головного мозга в качестве самостоятельного агента и не улучшил медиану выживаемости, тогда как токсичность лечения 3–4 степени возрастала [25].

Полихимиотерапия (паклитаксел 135 мг/м^2 и цисплатин 120 мг/м^2 в 1-й день, или винорельбин 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, или гемцитабин 800 мг/м^2) с последующей радиотерапией на весь головной мозг до СОД 30 Гр позволила достичь 3,8 % полных и 38 % частичных регрессий, 31 % пациентов имели стабилизацию. В группе химиотерапии увеличивался ответ как интракраниальных (53 % против 18 %), так и экстракраниальных очагов (60 % против 36 %). Медиана до прогрессии составила 12,8 недель, медиана выживаемости 21,4 года [26].

Таким образом, химиотерапия способствует в одинаковой степени локальному контролю как интра-, так и экстракраниальных очагов, не влияя существенно образом на выживаемость.

Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста, в частности, гефитиниб, в настоящее время рассматриваются и как потенциальный сенсibilизатор действия радиотерапии [27], и как самостоятельный противоопухолевый агент [28]. Гефитиниб применяется в дозе 250 мг/сут. , как правило после облучения всего головного мозга или химиотерапии на основе препаратов платины. При использовании гефитиниба частичная регрессия наблюдается у 30 % больных, стабилизация у 25 %, полная регрессия у 5 %. Токсичность не превышает 1-2 ст.: диарея у 10 % и кожные реакции у 20 % пациентов [29].

В качестве экспериментальных радиосенсibilизаторов гипоксических клеток опухоли используются мотексафин гадолиний и эфапроксирал, однако несмотря на обнадеживающие предварительные результаты, эффективность данных препаратов в клинических исследованиях не доказана.

Выводы. Выбор метода лечения метастазов в головном мозге должен прежде всего базироваться на том, к какой прогностической группе относится пациент.

Считается, что относительно благоприятный прогноз имеют пациенты в возрасте менее 65 лет со статусом Карновского > 70 %, отсутствием экстракраниальных поражений, надежным контролем первичной опухоли и небольшим объемом интракраниальной опухоли (один или не более трех метастазов). Для них на первом этапе используются кортикостероиды для предотвращения неврологических нарушений вследствие интракраниальной гипертензии, затем рассматривается вопрос о хирургической резекции либо стереотаксической радиохирургии. Дополнительно могут применяться облучение всего головного мозга и химиотерапия.

В группе среднего прогноза (возраст более 65 лет, статус Карновского > 70 %, наличие экстракраниальных поражений и неконтролируемой первичной опухоли) вначале прибегают к кортикостероидам до стабилизации неврологических функций, затем проводят дистанционное облучение всего головного мозга и решают вопрос о дополнительном применении радиохирургии и химиотерапии.

При неблагоприятном прогнозе (статус Карновского < 70 % независимо от возраста, наличие более 3 интракраниальных очагов, большой объем экстракраниального поражения) как правило проводится симптоматическое медикаментозное лечение (чаще в условиях хосписа), изредка применяется облучение всего головного мозга или радиохирургия.

ЛИТЕРАТУРА

- Lassman A.B., De Angelis L.M.: Brain metastases. – *Neurol. Clin. N. Am.* – 21:1-23, 2003.
- Grossi F., Scolaro T., Tixi L., et al: The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small-cell lung cancer. – *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 37:61-67, 2001.
- Ewend M.G., Carey L.A., Morris D.E., et al: Brain metastases. – *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2:537-547, 2001.
- O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J., et al: A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 55:1169-1176, 2003.
- van den Bent M.J.: The diagnosis and management of brain metastases. – *Curr. Opin. Neurol.* – 14:717-723, 2001.
- Renschler M.F., Mehta M.P., Donald D.M., et al: Treatment intent for brain metastases: Surveys of medical and radiation oncologists indicate that maintaining neurologic and neurocognitive function is more important than prolonging survival. – *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 22:552, 2003 (abstr 2222).
- Meyers C.A., Smith J.A., Bezjak A., et al: Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with wholebrain radiation and motexafin gadolinium: Results of a randomized phase III trial. – *J. Clin. Oncol.* – 22:157-165, 2004.
- Chao J.H., Phillips R., Nickson J.J.: Roentgenraytherapy for cerebral metastases. – *Cancer* – 7:682-689, 1954.
- Borgelt B., Gelber R., Kramer S., et al: The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the RadiationTherapy OncologyGroup. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 6:1-9, 1980.
- Komarnicky L.T., Phillips T.L., Martz K., et al: A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 20:53-58, 1991.
- Sause W.T., Scott C., Krisch R., et al: Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG85-28. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 26:653-657, 1993.
- Murray K.J., Scott C., Greenberg H.M., et al: A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 39:571-574, 1997.
- Lutterbach J., Bartelt S., Ostertag C.: Long-term survival in patients with brain metastases. – *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 128: 417-425, 2002.
- Taimur S., Edelman M.J.: Treatment options for brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. – *Curr. Treat. Options Oncol.* 4:89- 95, 2003.
- De Angelis L.M., Mandell L.R., Thaler H.T., et al: The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. – *Neurosurgery* – 24:798-805, 1989.
- 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.* – 322:494-500, 1990.
- Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M., et al: Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? – *Ann. Neurol.* – 33:583-590, 1993.
- Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., et al: Surgical treatment of multiple brain metastases. – *J. Neurosurg.* – 79:210-216, 1993.
- Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D., et al: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 45:427-434, 1999.
- Sneed P.K., Suh J.H., Goetsch S.J., et al: A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 53:519-526, 2002.
- Aoyama H., Shirato H., Nakagawa K., et al: Interim report of the JRSOG99-1 multi-institutional randomized trial, comparing radiosurgery alone vs. radiosurgery plus whole brain irradiation for 1-4 brain metastasis. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 23:108, 2004 (abstr1506).
- Abrey L.E., Christodoulou C., Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. – *JAMA* – 17:1485-1489, 1998.
- Verger E., Gil M., Yaya R., et al: Concomitant temozolomide (TMZ) and whole brain radiotherapy (WBRT) in patients with brain metastases (BM): Randomized multicentric phaseII study. – *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 22:101, 2003 (abstr404).
- Hedde J.-P., Ko Y., Metzler U., et al: A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for CNS-metastases of patients with solid tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 22:111, 2003 (abstr444).
- Glantz M., Choy H., Chakravarthy A., et al: A randomized phase III trial of concurrent paclitaxel and whole brain radiotherapy (WBRT) vs. WBRT alone for brain metastases. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 18:140a, 1999 (abstr 535).
- Cortes J., Rodriguez J., Aramendia J.M., et al: Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer. – *Oncology* – 64:28-35, 2003.
- Huang S.M., Li J., Armstrong E.A., et al: Modulation of radiation response and tumor-induced angiogenesis is after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839 (Iressa). – *Cancer Res.* – 62:4300-4306, 2002.

28. Gips M., Catane R., Heching I., et al: The Israeli experience with gefitinib (ZD1839) as single agent treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A 3 years report. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 23:233, 2004 (abstr3154).
29. Ceresoli G.L., Cappuzzo F., Gregorc V., et al: Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: A prospective trial. – Ann. Oncol. – 15:1042-1047, 2004.

Рецензенти: *Хворостенко М. І.*, д.мед.н., професор;
Томілін Ю. А., д.б.н., професор.

© Свиначенко А. В., 2012

Дата надходження статті до редколегії 21.11.2012 р.

СВИНАЧЕНКО А. В. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.

Коло наукових інтересів: радіомедицина.