

ДАЙДЖЕСТ

Лікування метастазів у головний мозок: акцент на системному підході

Current Management of Brain Metastases, with a Focus on Systemic Options

Оригінальна стаття: Corey J. Langer and Minesh P. Mehta. Current Management of Brain Metastases, With a Focus on Systemic Options. – J. Clin. Oncol., 2005. – Vol. 23. – № 25. – P. 6207–6219.

Метастази у головний мозок (МГМ) є одним з основних неврологічних ускладнень, асоційованих з раком, вони розвиваються в середньому у 20–40% онкологічних хворих [1]. Найчастішим джерелом метастазів у головний мозок є рак легені, при якому вони діагностуються у 25% первинних хворих [2]. Часто в головний мозок (ГМ) метастазують також рак грудної залози, меланома, колоректальний рак, рак шийки і аденокарцинома з нез'ясованого первинного вогнища [3]. Незважаючи на появу останнім часом нових перспективних терапевтичних агентів, поки непереборною проблемою є їх нездатність подолати гематоенцефалічний бар'єр [4].

Загальна виживаність при метастазах у головний мозок залишається вкрай низькою і, за даними більшості досліджень, не перевищує 4 місяців після опромінення всього головного мозку. Втім, вона варіює залежно від гістології первинної пухлини (2 роки живуть 1,7% хворих із метастазами недрібноклітинного раку легені і 23,9% хворих на рак яєчників при середній виживаності 8,1%). Факторами більш сприятливого прогнозу вважають також задовільний загальний статус, вік менше 65 років, регулярний контроль первинної пухлини, відсутність екстракраніальних метастазів, наявність солітарних метастазів у головному мозку [5].

Ефективність лікування МГМ слід оцінювати не лише за показником загальної виживаності, оскільки цей критерій не дуже об'єктивний з огляду на ризик екстракраніальної прогресії. Велике значення має також якість життя пацієнтів, оскільки метастази у головний мозок часто стають при-

чиною тяжких неврологічних і нейрокогнітивних розладів.

Враховуючи той факт, що застосування радіотерапії не забезпечує суттєвого збільшення загальної виживаності, 87% радіаційних онкологів вважають, що основною метою опромінення ГМ є збільшення тривалості життя, а саме підвищення його якості, тобто максимальне розширення періоду до появи неврологічних і нейрокогнітивних порушень, насамперед пам'яті, уваги, здатності до переключення задач, рухових і мовленнєвих функцій, які проявляються різною мірою у 90,5% хворих [6]. При цьому тяжкість неврологічних і нейрокогнітивних розладів корелює із загальним обсягом ураження речовини головного мозку, а не з кількістю метастатичних вогнищ у ньому [7].

За даними рандомізованих досліджень проаналізовані результати різних методів лікування метастазів злоякісних новоутворів у головний мозок: радіотерапії, хірургії, стереотаксичної радіохірургії, хемотерапії. Визначені оптимальні алгоритми лікування при різних варіантах метастатичного ураження головного мозку.

Опромінення всього головного мозку є методом вибору після того, як досягнута стабілізація неврологічних симптомів за допомогою кортикостероїдів та антиконвульсантів. Уперше цей метод лікування почали застосовувати в 1950-ті роки минулого сторіччя [8]. Відтоді випробувано безліч протоколів променевої терапії, аналіз яких дозволяє дійти висновку, що ані величина сумарної осередкової дози, ані режим фракціонування не впливають на виживаність [9–13].

Опромінення всього ГМ збільшує тривалість часу до появи неврологічних і нейрокогнітивних порушень, пов'язаних із прогресією захворювання, однак не покращує загальну виживаність [1].

Незважаючи на те що досі не існує консенсусу щодо оптимального протоколу променевої терапії (ПТ), на практиці в більшості провідних світових клінік використовують режими 30 Гр за 10 фракцій по 3 Гр протягом 2 тижнів або 37,5 Гр за 15 фракцій по 2,5 Гр протягом 3 тижнів [14]. Радіотерапія в режимі прискореного гіперфракціонування з ескалацією СОД до 70,4 Гр не приводить до поліпшення результатів лікування [11, 12].

Основним позитивним ефектом опромінення всього ГМ є контроль неврологічних симптомів і поліпшення нейрокогнітивних функцій. Однак виживаність при застосуванні опромінення всього головного мозку як єдиного методу лікування залишається низькою, відповіді вдається досягти лише у половини пацієнтів [14].

На протигагу можливим позитивним ефектам радіотерапії продовжує існувати ризик небезпеки, що вона може спричинити серйозні ускладнення у вигляді нейрокогнітивних порушень у віддалені терміни після опромінення. Такі упередження залишаються стійкими незважаючи на те, що опубліковані достовірні дані про віддалені ускладнення ПТ. У дослідженні [15], де проаналізовані ускладнення опромінення всього головного мозку через рік після закінчення лікування, зазначається, що в 11% пацієнтів розвинулася деменція. Втім, при більш ретельному аналізі показано, що всі випадки деменції відзначалися після використання разових фракцій 5–6 Гр, тоді як при щоденних дозах не більше 3 Гр ризик деменції не збільшується. Таким чином, опромінення всього об'єму ГМ фракціями по 2–3 Гр, яке нині широко практикується, можна визнати безпечним у плані ризику розвитку віддалених нейрокогнітивних порушень.

Показано також, що частота нейрокогнітивних розладів корелює не тільки з фактом проведення опромінення, але і з відповіддю метастазів на променеву терапію. Так, якщо в результаті опромінення реєстрували стабілізацію або часткову регресію метастазів у головному мозку за даними МРТ, також спостерігали й поліпшення нейрокогнітивних функцій, тоді як при неефективності променевого лікування (прогресія за даними

МРТ) відзначалося погіршення нейрокогнітивного статусу [7].

Хірургічна резекція є важливою складовою частиною комплексного лікування МГМ, перш за все, у групі пацієнтів із позитивним прогнозом і надійним контролем первинної пухлини. Показано, що поєднання хірургічного лікування з опроміненням усього головного мозку в сумарній осередковій дозі 36–40 Гр за 12–20 фракцій порівняно з лише опроміненням у тій же дозі сприяє зниженню частоти прогресії інтракраніальних метастазів (20% проти 52%, $P < 0,02$) і збільшенню медіани виживаності до 10 міс. проти 4 міс., $P < 0,04$ [16, 17].

Однак при плануванні хірургічного втручання з приводу МГМ необхідно враховувати, що даний метод лікування має певні обмеження. Зокрема, доведено перевагу в медіані виживаності (14 міс. проти 6 міс.) тільки в тих випадках, коли вдавалося видалити всі метастази, в разі ж циторедуктивних операцій ефект хірургічного лікування нівелиювався [18].

Стереотаксична радіохірургія (20–30 Гр) у комбінації з опроміненням усього головного мозку (30,0–37,5 Гр) достовірно збільшує період до місцевого прогресування інтракраніальних метастазів (36 міс. проти 6 міс. порівняно з лише опроміненням усього ГМ в тих же дозах, $P = 0,0016$) [19]. На жаль, цю перевагу вдається реалізувати тільки в разі солітарних метастазів, при множинних ураженнях ефект стереотаксичної хірургії не відрізняється від результату опромінення всього головного мозку. Не має значення і апаратне забезпечення стереотаксичної хірургії: однакових результатів можна досягти як при використанні лінійних прискорювачів, так і гамма-ножа. Що стосується загальної виживаності, то комбінація стереотаксичної хірургії з опроміненням усього головного мозку не дає переваг: 8,2 міс. проти 8,6 міс. відповідно [20].

У пацієнтів із невеликою кількістю метастазів у головний мозок (не більше трьох) були здійснені також спроби обійтися без опромінення всього об'єму ГМ з використанням тільки стереотаксичної радіохірургії. У групі стереотаксичної радіотерапії в порівнянні з комбінацією останньої і опромінення всього ГМ медіани виживаності не відрізнялися (7,9 міс. проти 7,6 міс.), неврологічна та нейрокогнітивна збереженість також була однаковою (27% проти 32%). При цьому пацієн-

ти, лікування яких обмежувалося тільки стереотаксичною радіотерапією і не піддавалися опроміненню всього головного мозку, істотно програвали в частоті розвитку метастазів у інших відділах ГМ: через рік після закінчення ПТ метастази не розвивалися у 82% в комбінованій групі проти 48% у групі тільки стереотаксичної радіотерапії, $P=0,001$. Крім того, 12- і 24-місячний локальний контроль показав 70% і 30% у групі тільки стереотаксичної радіохірургії проти 86% і 86% при комбінації стереотаксису та опромінення всього головного мозку [21].

Таким чином, можна твердити, що використання тільки стереотаксичної радіохірургії хоча і не знижує загальної виживаності, але дуже істотно погіршує дані локального контролю. З цієї причини використання тільки стереотаксичної радіотерапії без опромінення всього головного мозку нині не можна визнати доцільним.

Опромінення всього головного мозку після радикальної резекції всіх метастазів сприяє суттєвому зменшенню частоти внутрішньомозкової прогресії як на місці видалених метастазів (10% проти 46%, $P<0,001$), так і в інших ділянках головного мозку (14% проти 37%, $P<0,01$). Незважаючи на те, що пацієнти, які одержали ПТ після хірургічного лікування, набагато рідше вмирають від неврологічних ускладнень порівняно з тільки хірургічною групою (14% проти 44%, $P=0,003$), медіани виживаності між групами не відрізняються: 48 проти 43 тижнів, $P=0,39$ [22].

Хемотерапія традиційно відігравала несуттєву роль у лікуванні метастазів у головний мозок. Проблеми полягали як у неможливості доправити важкі гідрофільні молекули цитостатиків через гематоенцефалічний бар'єр, так і в труднощах вибору найкращого агента і його оптимального дозування [1].

Чутливість внутрішньомозкових метастазів у хемотерапії істотно залежить від гістології первинної пухлини: найчутливіші метастази дрібноклітинного раку легень, лімфом, меншою мірою недрібноклітинного раку легень, грудної залози [1].

Із сучасних цитостатиків одним із найактивніших і найперспективніших є темозоламід. При використанні цього препарату в дозі 75 мг/м² протягом усього курсу опромінення ГМ (10 фракцій

по 3 Гр протягом 3 тижнів) вдається досягти істотно кращої відповіді пухлини порівняно з тільки дистанційним опроміненням (53% проти 33%). Позитивний ефект особливо виражений у пацієнтів віком до 60 років, які мають статус Карновського > 90% ($P=0,03$). Істотної різниці в контролі неврологічної симптоматики не відзначають. Існує різниця в загальній виживаності на користь комбінації темозоламід з опроміненням, хоча і статистично недостовірна: 8,3 міс. проти 6,3 міс., $P=0,179$ [23].

Як цитостатики, що підсилюють ефект радіотерапії, випробовувалися також топотекан і паклітаксел. Топотекан у комбінації з опроміненням усього ГМ продемонстрував хорошу відповідь метастатичних вогнищ при задовільній толерантності до лікування [24]. Паклітаксел як самостійний агент порівнювали з опроміненням усього ГМ і він не поліпшив медіану виживаності, тоді як токсичність лікування 3–4-го ступеня зростала [25].

Поліхемотерапія (паклітаксел 135 мг/м² і цисплатин 120 мг/м² в 1-й день, або вінорельбін 30 мг/м² в 1-й і 8-й дні, або гемцитабін 800 мг/м²) з наступною радіотерапією на весь головний мозок до СОД 30 Гр дозволила досягти 3,8% повних і 38% часткових регресій, 31% пацієнтів мали стабілізацію. У групі хемотерапії збільшувалася відповідь як інтракраніальних (53% проти 18%), так і екстракраніальних вогнищ (60% проти 36%). Медіана до прогресії склала 12,8 тижня, медіана виживаності 21,4 року [26]. Таким чином, хемотерапія сприяє однаковою мірою локальному контролю як інтра-, так і екстракраніальних вогнищ, істотно не впливаючи на виживаність.

Інгібітори рецепторів епідермального фактора росту, зокрема, гефітиніб, нині розглядають і як потенційні сенсibiliзатори дії радіотерапії [27] та як самостійні протипухлинні агенти [28]. Гефітиніб застосовують у дозі 250 мг/добу, як правило, після опромінення всього ГМ або хемотерапії на основі препаратів платини. При використанні гефітинібу часткова регресія спостерігається у 30% хворих, стабілізація — у 25%, повна регресія — у 5%. Токсичність не перевищує 1–2-го ст.: діарея відзначається у 10% і шкірні реакції — у 20% пацієнтів [29].

Література

Як експериментальні радіосенсибілізатори гіпоксичних клітин пухлини використовують мотексафін гадоліній і ефапроксирал, однак незважаючи на обнадійливі попередні результати, ефективність даних препаратів у клінічних дослідженнях не доведена.

Метод лікування метастазів у головний мозок слід обирати, насамперед, з огляду на те, до якої прогностичної групи належить пацієнт.

Вважають, що відносно сприятливий прогноз мають пацієнти віком до 65 років зі статусом Карновського > 70%, відсутністю екстракраніальних уражень з надійним контролем первинної пухлини і невеликим обсягом інтракраніальних пухлин (один або не більше трьох метастазів). Для них на першому етапі використовують кортикостероїди для запобігання неврологічним порушенням унаслідок інтракраніальної гіпертензії, потім розглядається питання про хірургічну резекцію або стереотаксичну радіохірургію. Додатково можуть застосовуватися опромінення всього головного мозку і хемотерапія.

У групі середнього прогнозу (вік понад 65 років, статус Карновського > 70%, наявність екстракраніальних уражень і неконтрольованої первинної пухлини) спочатку застосовують кортикостероїди до стабілізації неврологічних функцій, потім проводять дистанційне опромінення всього головного мозку і вирішують питання про додаткове застосування радіохірургії та хемотерапії.

При несприятливому прогнозі (статус Карновського < 70% незалежно від віку, наявність більше 3 інтракраніальних вогнищ, великий обсяг екстракраніального ураження), як правило, проводять симптоматичне медикаментозне лікування (частіше в умовах хоспісу), іноді застосовують опромінення всього головного мозку або радіохірургію.

1. Lassman A.B., De Angelis L.M. // *Neurol. Clin. N. Am.* – 21:1–23, 2003.
2. Grossi F., Scolaro T., Tixi L. et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 37:61–67, 2001.
3. Ewend M.G., Carey L.A., Morris D.E. et al. // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2:537–547, 2001.
4. O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 55:1169–1176, 2003.
5. Van den Bent M.J. // *Curr. Opin. Neurol.* – 14:717–723, 2001.
6. Renschler M.F., Mehta M.P., Donald D.M. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 22:552, 2003 (abstr 2222).
7. Meyers C.A., Smith J.A., Bezjak A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 22:157–165, 2004.
8. Chao J.H., Phillips R., Nickson J.J. // *Cancer.* – 7:682–689, 1954.
9. Borgelt B., Gelber R., Kramer S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 6:1–9, 1980.
10. Komarnicky L.T., Phillips T.L., Martz K. et al. // *Ibid.* – 20:53–58, 1991.
11. Sause W.T., Scott C., Krisch R. et al. // *Ibid.* – 26:653–657, 1993.
12. Murray K.J., Scott C., Greenberg H.M. et al. // *Ibid.* – 39:571–574, 1997.
13. Lutterbach J., Bartelt S., Ostertag C. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 128:417–425, 2002.
14. Taimur S., Edelman M.J. // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 4:89–95, 2003.
15. De Angelis L.M., Mandell L.R., Thaler H.T. et al. // *Neurosurgery.* – 24:798–805, 1989.
16. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 322:494–500, 1990.
17. Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M. et al. // *Ann. Neurol.* – 33:583–590, 1993.
18. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E. et al. // *J. Neurosurg.* – 79:210–216, 1993.
19. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 45:427–434, 1999.
20. Sneed P.K., Suh J.H., Goetsch S.J. et al. // *Ibid.* – 53:519–526, 2002.
21. Aoyama H., Shirato H., Nakagawa K. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 23:108, 2004 (abstr 1506).
22. Abrey L.E., Christodoulou C., Patchell R.A. et al. // *JAMA* – 17:1485–1489, 1998.
23. Verger E., Gil M., Yaya R. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 22:101, 2003 (abstr 404).
24. Hedde J.-P., Ko Y., Metzler U. et al. // *Ibid.* – 22:111, 2003 (abstr 444).
25. Glantz M., Choy H., Chakravarthy A. et al. // *Ibid.* – 18:140a, 1999 (abstr 535).
26. Cortes J., Rodriguez J., Aramendia J.M. et al. // *Oncology.* – 64:28–35, 2003.
27. Huang S.M., Li J., Armstrong E.A. et al. // *Cancer Res.* – 62:4300–4306, 2002.
28. Gips M., Catane R., Heching I. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 23:233, 2004 (abstr 3154).
29. Ceresoli G.L., Cappuzzo F., Gregorc V. et al. // *Ann. Oncol.* – 15:1042–1047, 2004.

Підготував д.м.н. А.В. Свиначенко