

Нейрохирургические вмешательства у пациентов с диссеминированными солидными опухолями при неблагоприятном прогнозе

В.А. Алешин, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, А.В. Зотов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Владимир Александрович Алешин aloshin@mail.ru

Вопрос выбора тактики лечения пациентов с церебральными метастазами различных солидных опухолей в настоящее время не имеет однозначного решения. В статье обсуждаются варианты тактики, рассмотрены существующие рекомендации, отмечены спорные моменты, приводятся мнения признанных экспертов.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, прогностические факторы, диссеминированный рак, тактика лечения

Для цитирования: Алешин В.А., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Зотов А.В. Нейрохирургические вмешательства у пациентов с диссеминированными солидными опухолями при неблагоприятном прогнозе. Опухоли головы и шеи 2018;8(2):14–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-14-19

Neurosurgical interventions in patients with disseminated solid tumors and poor prognosis

V.A. Alyoshin, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, A.V. Zotov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse,
Moscow 115478, Russia

The treatment tactics of patients with cerebral metastases of various solid tumors in the brain currently does not have an accurate determination. This article presents a discussion of the choice of treatment options for patients with cerebral metastases of solid tumors. Discuss existing recommendations, identifies controversies.

Key words: brain metastases, prognostic factors, disseminated cancer, tactics of treatment

For citation: Alyoshin V.A., Bekyashev A.Kh., Karakhan V.B., Zotov A.V. Neurosurgical interventions in patients with disseminated solid tumors and poor prognosis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(2):14–9.

Введение

Частота церебральных метастазов различных солидных опухолей растет с каждым годом, что обусловлено целым рядом факторов: ростом заболеваемости онкологической патологией в целом, расширением возможностей диагностики нейроонкологической патологии, улучшением результатов лечения первичной опухоли. Свою роль играет и старение населения. Нередко первым клиническим проявлением онкологического процесса становится неврологическая симптоматика, и только после дообследования приходит понимание распространенности заболевания, иногда уже после начала лечения — проведения нейрохирургического пособия по клиническим показаниям.

Единого стандарта лечения для пациентов с распространенным онкологическим процессом (M⁺) на се-

годняшний день не существует. Ряд экспертов рекомендуют проведение только симптоматического лечения [1]. Многие школы, учитывая постоянное улучшение результатов консервативной противоопухолевой терапии, именно на нее делают основную ставку. До сих пор широко применяются различные варианты лучевого лечения [2]. Нейрохирургические вмешательства в онкологических клиниках редко рассматриваются как возможный вариант лечения у пациентов с несолидными церебральными метастазами. Однако анализ операционной активности нейрохирургических стационаров клиник общего профиля показывает, что такие операции не редкость, поскольку, как уже упоминалось, метастатическое поражение головного мозга может быть дебютом заболевания и требовать неотложного хирургического вмешательства.

Прогностические шкалы

Персонализация тактики лечения в эпоху доказательной медицины становится неотъемлемой его частью. В настоящее время используют ряд прогностических шкал, позволяющих определить способ и спрогнозировать результат лечения на начальных этапах (см. таблицу).

Роль рекурсивного анализа распределенных групп (Recursive Partitioning Analysis, RPA) при прогнозировании выживаемости пациентов с первичными опухолями головного мозга и метастазами солидных опухолей специалисты обсуждают как в России [3, 4], так и за рубежом [5, 6]. Результаты актуальных исследований нейроонкологической направленности неоднозначны в связи с тем, что обычно тактику изучают с точки зрения какого-то одного клинического направления – радиологического, лекарственного противоопухолевого, нейрохирургического, не согласовывая их друг с другом [7].

Наиболее интересна, с нашей точки зрения, шкала прогноза общей выживаемости с учетом диагноза (Disease-Specific Graded Prognostic Assessment, DS-GPA), учитывающая, кроме других факторов, еще и гистологический вариант первичной опухоли [5].

Тактика лечения

Тактика лечения пациентов с клинически значимыми резектабельными солитарными метастазами солидных опухолей в головной мозг неоднократно обсуждалась и в данный момент не вызывает дискуссий в онкологическом аспекте, но могут рассматриваться варианты хирургической техники и анестезиологические риски [8, 9]. Достаточно ясны уже различия в медиане общей продолжительности жизни пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого, с синхронным и метакронным вторичным поражением головного мозга [10]: у последних данный показатель статистически значимо лучше.

Сравнение прогностических шкал для пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей

Comparison of prognostic scales for patients with cerebral metastases of solid tumors

Фактор	GPA	DS-GPA	GGG	RPA	BSBM	Rades-I	RDAM	SIR
Функциональный статус Functional status	■	■	■	■	■	■	■	■
Возраст Age	■	■	■	■	—	■	—	■
Экстракраниальные метастазы Extracranial metastases	■	■	■	■	■	■	—	■
Контроль первичной опухоли Control of the primary tumor	■	■	—	■	■	—	—	—
Количество узлов Number of lesions	—	—	—	—	—	—	—	■
Объем узлов Lesion volume	—	—	—	—	—	—	—	■
Гистология Histology	—	■	—	—	—	—	—	—
Облучение всего головного мозга Whole brain radiotherapy	—	—	—	—	—	■	—	■
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	—	—	—	—	—	—	■	—
Стероидный тест Steroid test	—	—	—	—	—	—	■	—

Примечание. GPA – шкала прогноза общей выживаемости; DS-GPA – шкала прогноза общей выживаемости с учетом диагноза; GGS – «золотая» градационная система; RPA – рекурсивный анализ распределенных групп; BSBM – базовая шкала для оценки церебральных метастазов; Rades-I – классификация D. Rades и соавт. [11]; RDAM – роттердамский индекс; SIR – шкала для оценки выживаемости после радиохирургического лечения.

Note. GPA – Graded Prognostic Assessment, DS-GPA – Disease-Specific Graded Prognostic Assessment, GGS – Golden Grading System, RPA – Recursive Partitioning Analysis, BSBM – Basic Score for Brain Metastases, RADES-I – Rades classification [11], RDAM – Rotterdam system, SIR – Score Index For Radiosurgery.

Определение тактики лечения для пациента с распространенным онкологическим процессом требует проведения мультидисциплинарного консилиума: в настоящее время этот вопрос не имеет однозначного решения.

Наиболее актуальным представляется обсуждение вариантов лечения пациентов с несолитарным поражением головного мозга.

Прогностические критерии для определения тактики лечения пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей стоят на трех китах: состояние больного, гистологическая форма первичной опухоли и ее распространенность [5]. Эта, казалось бы, оптимальная система может быть разрушена очень просто: достаточно сравнить пациента с гигантским нерезектабельным кистозным метастазом рака молочной (грудной) железы (без учета пола) и пациента с небольшим, доступным для хирургического удаления метастазом меланомы кожи. Состояние пациента будет противопоказанием к операции у 1-го пациента, гистологический вариант

опухоли — у 2-го. Однако в обоих этих случаях оперативное лечение может иметь перспективы (рис. 1).

При ориентации на состояние пациента обязательно следует учитывать особенности и роль собственно неврологического статуса. «Инкурабельная» локализация церебрального узла при учете возможностей радиохирургического лечения тоже не может служить поводом для отказа от лечения [12, 13].

Уже долгое время идет дискуссия о преимуществе классического нейрохирургического вмешательства или радиохирургического воздействия [14]. Продолжается спор о достоинствах и недостатках облучения всего головного мозга в лечебном или профилактическом вариантах [2, 15].

Рациональное сочетание всех методов лучевого лечения в алгоритме курации пациента с вторичным церебральным поражением добавляет оптимизма при прогнозировании заболевания.

Распространенность онкологического процесса в настоящее время может однозначно определять прогноз

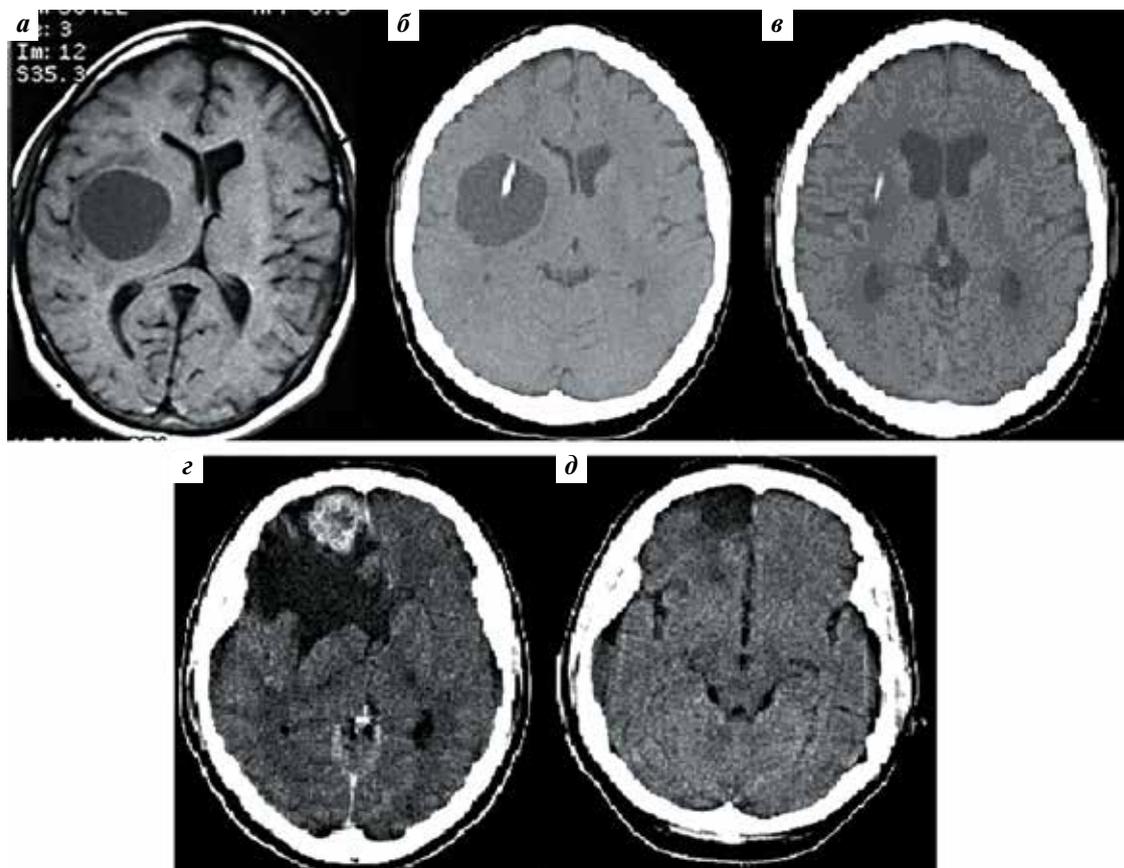


Рис. 1. Различные хирургические подходы к разным типам церебральных метастазов, компьютерная томография головного мозга: а–в — метастаз с выраженным кистозным компонентом: а — до лечения; б — в день операции; в — через 1 год после имплантации резервуара Оммаи; г, д — метастаз солидной структуры: г — до лечения; д — через 6 мес после удаления en bloc

Fig. 1. Different surgical approaches to different types of cerebral metastases, computed tomography of the brain: а–в — metastasis with pronounced cystic component: а — prior to treatment; б — at the day of surgery; в — 1 year after implantation of an Ommaya reservoir; г, д — metastasis solid structure: г — prior to treatment; д — 6 months after en bloc resection

как негативный. При первичном обсуждении пациента, который не получал специфического лечения и тяжесть состояния которого обусловлена именно церебральным поражением, выбор нейрохирургического вмешательства может стать тем самым действием, которое создаст удобный плацдарм для дальнейшей борьбы с опухолью при хорошем функциональном послеоперационном статусе больного.

Необходимо помнить и о том, что сегодня диагностические методы, включая нейровизуализационные, постоянно совершенствуются, позволяя выявлять поражение того минимального объема, который был недоступен для обнаружения раньше. Так, при сравнении данных магнитно-резонансной томографии головного мозга, проведенной на аппаратах с силой поля 3 и 7 Тл, установлено, что частота выявления микрометастазов на 20 % выше при силе поля 7 Тл [16], что заставляет еще раз задуматься об истинной распространенности заболевания.

Опыт нашей клиники показывает, что агрессивная тактика у ряда пациентов с распространенным онкологическим процессом (любым) может обеспечить многолетнюю безрецидивную выживаемость. Схема лечения таких пациентов формируется на основе мультидисциплинарного подхода: используются не только хирургические методы, но и лекарственное противоопухолевое и лучевое лечение. Наиболее показательны в этом смысле случаи немелкоклеточного рака легкого, но в нашей практике такой подход применялся и у больных с меланомой кожи, опухолями женской репродуктивной системы, раком молочной железы (обоих полов), опухолями толстой кишки.

Нельзя не заметить, что результаты нейрохирургических операций по поводу церебрального метастаза на 1-м этапе лечения могли быть неудачными: наблюдалась скорая диссеминация процесса. Плохие результаты зафиксированы при диссеминированной меланоме, диссеминированном немелкоклеточном раке легкого, раке толстой кишки. Однако это не было закономерностью.

Проведение simultанных вмешательств с удалением церебрального метастаза и первичной опухоли за одну операционную сессию не получило большой распространенности в нашей клинике. Единичные операции не позволяют судить о целесообразности такой тактики.

Для пациентов с активным экстракраниальным процессом мы рекомендуем избрать следующую тактику: на 1-м этапе — активная топическая диагностика, затем — мультидисциплинарный консилиум, нейрохирургическое вмешательство, последующая лекарственная и лучевая терапия, а затем — операция по поводу первичной опухоли (например, при раке легкого (рис. 2)). Особо следует оговорить тактику по поводу первичного очага при почечноклеточном раке. Вариант последовательного

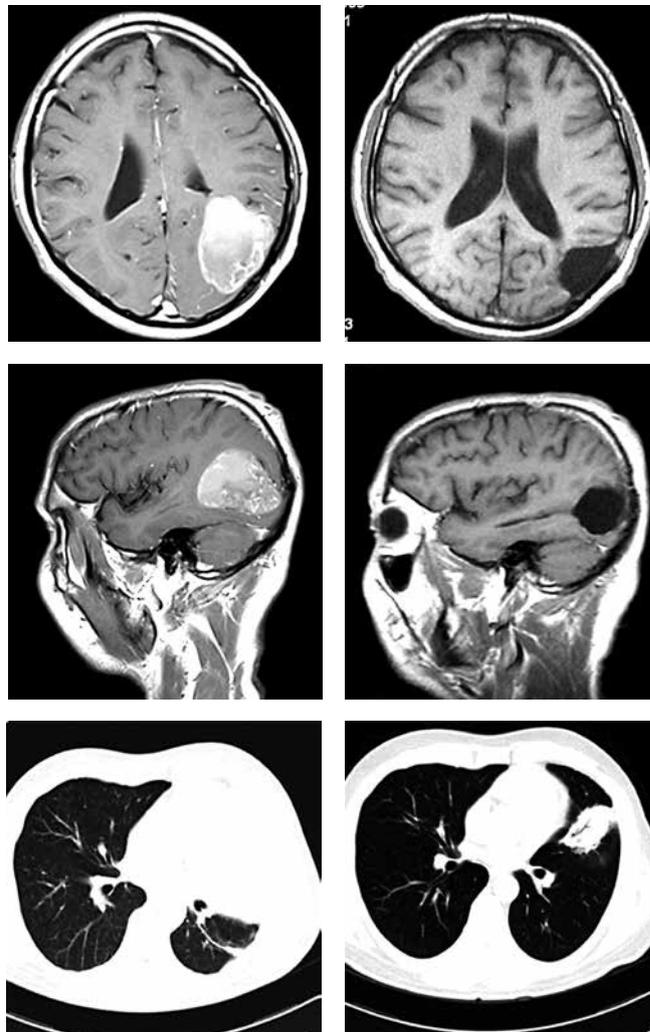


Рис. 2. Компьютерная томография пациента К., 55 лет, с периферическим раком (гистологически — плоскоклеточный рак) верхней доли левого легкого T4N2M1. Метастазы в аортопульмональные лимфатические узлы, верхнюю долю левого легкого, левую затылочную долю головного мозга. Левосторонний плеврит. На 1-м этапе в 2009 г. удален церебральный метастаз, 2-й этап — химиотерапия, лучевая терапия головного мозга, 3-й этап — верхняя лобэктомия слева, лимфодиссекция D2, химиотерапия. Без признаков прогрессирования более 90 мес
Fig. 2. Computed tomography of the male patient K., 55 years, with peripheral cancer (histologically, squamous cell carcinoma) of the superior lobe of the left lung T4N2M1. Metastases in the aortopulmonary lymph nodes, superior lobe of the left lung, left occipital lobe of the brain. Left-side pleuritis. At the 1st stage in 2009, cerebral metastasis was removed, 2nd stage — chemotherapy, brain radiotherapy, 3rd stage — left upper lobectomy, lymph node dissection D2, chemotherapy. No signs of progression after more than 90 months

лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого приводил как к длительному безрецидивному периоду, так и к неконтролируемому прогрессированию заболевания.

Заключение

Выявление решающих факторов прогноза у пациентов с распространенным онкологическим процессом и метастазами в головной мозг может улучшить

результаты лечения у определенной, пусть и небольшой группы пациентов и сохранить их высокий функциональный статус.

Персонализированная тактика у пациента с диссеминированным онкологическим заболеванием с по-

ражением мозга позволяет максимально широко использовать современные возможности хирургического, лучевого и лекарственного противоопухолевого лечения для увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oneschuk D., Bruera E. Palliative management of brain metastases. *Support Care Cancer* 1998;6(4):365–72. DOI: 10.1007/s005200050178. PMID: 9695204.
- Gaspar L.E., Mehta M.P., Patchell R.A. 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* 2010;96(1):17–32. DOI: 10.1007/s11060-009-0060-9. PMID: 19960231.
- Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2011;(3):31–42. [Izmaylov T.R., Datsenko P.V., Pan'shin G.A. Adapted version RPA-classification in treatment program of brain tumors grade 3–4 (part 1). *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii* = *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2011;(3):31–42. (In Russ.)].
- Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2011;(4):39–54. [Izmaylov T.R., Panshin G.A., Datsenko P.V. Adapted version RPA-classification in treatment program of brain tumors grade 3–4 (part 2). *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii* = *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2011;(4):39–54. (In Russ.)].
- Sperduto P.W., Kased N., Roberge D. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(4):419–25. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0527. PMID: 22203767.
- Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745–51. PMID: 9128946.
- Алешин В.А., Карахан В.Б., Насхлеташвили Д.Р. и др. Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга – пришло ли время для стандартов? *Опухоли головы и шеи* 2011;(2):31–3. [Aleshin V.A., Karakhan V.B., Naskhletashvili D.R. et al. Determination of treatment policy for patients with brain metastatic involvement – has the time come for standards? *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2011;(2):31–3. (In Russ.)].
- Карахан В.Б., Алешин В.А., Фу Р.Г. и др. Роль хирургии в комбинированном и комплексном лечении метастазов в головном мозге. *Материалы X Российского онкологического конгресса. М., 2006. С. 45.* [Karakhan V.B., Aleshin V.A., Fu R.G. et al. The role of surgery in the combined and complex treatment of brain metastases. *Materials of X Russian Oncological Congress. Moscow, 2006. P. 45.* (In Russ.)].
- Tsao M.N., Rades D., Wirth A. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2(3):210–25. DOI: 10.1016/j.prro.2011.12.004. PMID: 25925626.
- Алешин В.А., Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х. Нейрохирургические вмешательства у пациентов с метастазами рака легкого в головной мозг: факторы, влияющие на прогноз. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2016;27(2):103–7. [Aleshin V.A., Karakhan V.B., Bekyashev A.H., Belov D.M. Prognostic factors in neurosurgical treatment of patients with lung cancer brain metastases. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina* = *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2016;27(2):103–7. (In Russ.)].
- Rades D., Douglas S., Huttenlocher S. et al. Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1503–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.024. PMID: 20605351.
- Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»* 2016;80(2):35–46. [Golanov A.V., Banov S.M., Il'yalov S.R. et al. Overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery alone. *Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko"* = *Problems of Neurosurgery n. a. N.N. Burdenko* 2016;80(2):35–46. (In Russ.)].
- Yamamoto M., Kawabe T., Barfod B. How many metastases can be treated with radiosurgery? *Prog Neurol Surg* 2012;25:261–72. DOI: 10.1159/000331199. PMID: 22236687.
- Muacevic A., Wowra B., Siefert A. et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299–307. DOI: 10.1007/s11060-007-9510-4. PMID: 18157648.
- Nakahara Y., Takagi Y., Okamura T. et al. Neurotoxicity due to prophylactic cranial irradiation for small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Mol Clin Oncol* 2015;3(5):1048–52. DOI: 10.3892/mco.2015.581. PMID: 26623048.
- Mönninghoff C., Maderwald S., Theysohn J.M. et al. Imaging of brain metastases of bronchial carcinomas with 7 T MRI-initial results. *Rofo* 2010;182(9):764–72. DOI: 10.1055/s-0029-1245440. PMID: 20544578.

Вклад авторов

В.А. Алешин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.Х. Бекашев: обзор публикаций по теме статьи;

В.Б. Карахан: разработка дизайна исследования;

А.В. Зотов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.A. Alyoshin: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.Kh. Bekyashev: reviewing of publications of the article's theme;

V.B. Karakhan: developing the research design;

A.V. Zotov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов

В.А. Алешин: <https://orcid.org/0000-0003-1850-5595>

А.Х. Бекашев: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>

В.Б. Карахан: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

А.В. Зотов: <https://orcid.org/0000-0001-7366-8763>

ORCID of authors

V.A. Alyoshin: <https://orcid.org/0000-0003-1850-5595>

A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>

V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

A.V. Zotov: <https://orcid.org/0000-0001-7366-8763>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 13.03.2018. **Принята к публикации:** 25.05.2018.

Article received: 13.03.2018. **Accepted for publication:** 25.05.2018.