

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52

# Индивидуализация лечения пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. Прогностическая шкала TuNS

В. А. Алешин<sup>1</sup>, А. Х. Бекашев<sup>1</sup>, Д. М. Белов<sup>1</sup>, А. В. Зотов<sup>1</sup>, В. Б. Карахан<sup>1</sup>, Д. Р. Насхлеташвили<sup>1</sup>, Е. В. Прозоренко<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России

**Резюме:** Совершенствование диагностики и лечения онкологических пациентов, рост частоты распространенности и выявляемости метастатического поражения головного мозга делают вопрос выбора лечения своевременным и важным. В статье приводятся данные о современных прогностических шкалах для пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей. Проводится анализ их особенностей. Описываются особенности выбора тактики и стратегии лечения пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей в зависимости от различных прогностических факторов. Предлагается оригинальный вариант оценочной шкалы для определения возможностей лечения пациента с метастатическим поражением головного мозга. Для выбора тактики лечения пациентов с метастазами в головной мозг предлагается учитывать группы факторов: онкологические, неврологические (нейрохирургические), соматические (функциональные).

**Ключевые слова:** метастазы в мозг, прогностические факторы, нейроонкология, нейрохирургия, опухоли мозга

Метастазы различных солидных опухолей в головной мозг являются неблагоприятным вариантом развития онкологического заболевания и по ряду причин с каждым годом встречаются все чаще [1]. Причины роста церебрального распространения онкологического процесса парадоксальны – конечно, сказывается и рост общей заболеваемости, и старение населения, но также свою роль играют успехи лечения первичной опухоли и сопутствующей патологии, а также рост распространенности и качества диагностики, в частности – нейровизуализации.

Однозначных стандартов для лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга в настоящее время не существует. Свою роль играют и нейрохирургический, и лучевой, и лекарственный противоопухолевый этапы лечения. Важность каждой из указанных методик бесспорна, однако, несмотря на давность изучаемой проблемы, единого взгляда на решение до сих пор нет. Колоссальное влияние на принятие решения о выборе варианта воздействия оказывает прогресс – в возможностях нейрохирургического воздействия и анестезиологической курации пациентов, в возможностях лучевого и лекарственного противоопухолевого лечения. Радиологические методики лечения, в частности возможности локального воздействия, показывают результаты, в ряде случаев сопоставимые с прямыми нейрохирургическими вмешательствами [2]. Применение нейрохирургических вмешательств у пациентов с несолитарными церебральными метастазами редко рассматривается в онкологических клиниках, однако при анализе хирургической активности нейрохирургических стационаров такие вмешательства не редкость. Персонализация тактики и стратегии лечения пациентов в эпоху доказательной медицины становится неотделимой частью планирования судьбы пациента. В онкологи-

ческой клинике существует ряд прогностических шкал, позволяющих определять путь и ожидаемый результат лечения на начальных этапах. В нейроонкологии роль RPA-классификации первичных опухолей головного мозга и метастазов солидных опухолей обсуждается как в России [3], так и за рубежом [4]. Хотелось отметить, что в этом году отмечается юбилей первой прогностической шкалы для пациентов с церебральными метастазами – RPA RTOG, разделившей пациентов на три значимые группы – благоприятную, неблагоприятную и промежуточную в зависимости от функционального статуса и активности онкологического процесса и возраста [5]. Неоднозначность актуальных работ нейроонкологической направленности заключается в том, что обычно тактика обсуждается больше с точки зрения какого-то одного определенного клинического направления – радиологического, химиотерапевтического, нейрохирургического [6]. Идея определения прогностических критериев для пациентов с распространенным онкологическим заболеванием основана на результатах ряда исследований, проведенных в Российском онкологическом научном центре в последние годы, выявивших возможность многолетней общей продолжительности жизни у пациентов с различными солидными опухолями с синхронным поражением головного мозга, – т.е. изначально прогностически неблагоприятных, ранее отправляемых на симптоматическую терапию. Прогностические факторы, рассматриваемые в большинстве общепринятых шкал, не в состоянии охватить весь спектр данных, а также позволить использование индивидуального подхода к каждому пациенту (табл. 1).

При определении прогноза во всех шкалах учитывается функциональный статус пациента, скромные цифры однозначно свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе.

Таблица 1. Сравнение прогностических шкал для пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей

	Функц. статус	Возраст	Экстракран. метастазы	Контроль перв. опухоли	Кол-во узлов	Объем узлов	Гист.	О В Г М	Сопут. забол.	Стероидный тест
DS-GPA	■	■	■	■			■			
GGS	■	■	■							
RPA	■	■	■	■						
BSBM	■		■	■						
RADES-I	■	■	■					■		
RDAM	■								■	■
SIR	■	■	■		■	■		■		

GPA – градационная прогностическая оценка; DS-GPA – градационная прогностическая оценка с учетом диагноза; GGS – золотая градационная система; RPA – рекурсивный анализ распределенных групп; BSBM – базовая оценка церебральных метастазов; RADES-I – первый индекс Rades et al.; RDAM – Роттердамский индекс; SIR – шкала для радиохирургии

Но необходимо четко выделять причину тяжелого состояния больного – возможно, достаточно малоинвазивного воздействия для создания крепкого плацдарма для проведения дальнейшей противоопухолевой консервативной терапии.

Влияние возраста с учетом возможностей современных терапевтических воздействий и реанимационно-анестезиологической службы также может обсуждаться и не быть аксиомой. Необходимо также отметить, что с учетом физиологических особенностей у пожилых пациентов церебральное поражение может длительное время протекать бессимптомно (улучшая неврологический аспект функционального статуса).

Наличие экстракраниальных проявлений онкологического процесса – как первичной опухоли, так и вторичных поражений, – весьма важный прогностический фактор, однако не всегда учитывается динамика процесса, а также терапевтические резервы.

В существующих прогностических шкалах практически не учитываются структурные и нейровизуализационные особенности церебрального поражения. Количество метастатических узлов – с учетом возможностей интраоперационной навигации и микронейрохирургии – не всегда может однозначно определять неблагоприятный прогноз пациента [7]. Также весьма важно понимать структуру и локализацию очага. Крупный метастатический узел в доступных для резекции зонах и небольшое очаговое поражение в функционально неблагоприятных локализациях не могут выделяться в одну группу с классической точки зрения, но с учетом возможностей стереотаксической радиохирургии позитивные перспективы обеих ситуаций могут выровняться.

Важность морфологического варианта церебрального метастаза отмечается многими авторами, существуют большие мультицентровые исследования, учитывающие при анализе вид первичной опухоли [4]. Однако в последние годы, с возрастающей ролью таргетной противоопухолевой терапии и иммунотерапии, взгляды на возможности лечения некоторых групп пациентов меняются [8, 9]. Комплексный анализ генетического профиля опухоли

у пациентов с церебральными метастазами может существенно изменить подход к выбору стратегии лечения.

Наиболее активно применяется градационная прогностическая оценка (GPA), в последние годы – с учетом гистологического характера опухоли (DS-GPA), либо рекурсивный анализ распределенных групп (RPA). В обеих шкалах внимание уделяется одним и тем же прогностическим критериям – функциональному статусу, возрасту, экстракраниальному поражению, возможности контроля первичной опухоли. В более совершенном варианте градационной прогностической оценки, с учетом диагноза, к обсуждению добавляется еще и вид первичной опухоли.

Для пациентов с метастазами меланомы кожи сформирована специализированная шкала, учитывающая особенности течения этого заболевания. Однако стоит учитывать, что изначально msGPA учитывала функциональный статус пациента и количество церебральных метастазов [4]. Ряд исследователей добавляло к оценке прогноза уровень ЛДГ [10]. При анализе различных данных для оценки прогноза к значимым факторам, помимо функционального статуса и количества церебральных метастатических узлов, были добавлены объем экстракраниального поражения, лептоменингеальное распространение, BRAF статус [9].

Интересными являются результаты лечения при различных вариантах воздействия в большой группе пациентов, анализируемых по шкале DS-GPA [4]. Сравнивались результаты облучения всего головного мозга (ОВГМ), стереотаксической радиохирургии (СРХ), ОВГМ+СРХ, хирургического удаления (Х)+СРХ, Х+ОВГМ и Х+СРХ+ОВГМ при различных гистологических формах церебральных метастазов. Результаты распределились следующим образом. При оценке результатов лечения наихудшим вариантом во всех группах оказалось облучение всего головного мозга (табл. 2). Добавление прямого хирургического вмешательства в комбинациях с лучевыми методиками лечения показывало лучшие результаты при метастазах меланомы, почечноклеточного рака, опухолей ЖКТ и даже рака молочной железы.

**Таблица 2.** Медиана продолжительности жизни (месяцы) в зависимости от выбора стратегии лечения у пациентов с метастазами различных опухолей в головной мозг (Sperduto P. и др., 2012)

	ОВГМ	СРХ	ОВГМ+СРХ	Х+СРХ	Х+ОВГМ	Х+ОВГМ+СРХ
Немелкоклеточный рак легкого	3,42	9,92	12,59	11,86	11,66	12,06
Мелкоклеточный рак легкого	3,87	6,90	15,23	12,02	14,66	14,95
Меланома	2,86	7,26	6,67	12,78	11,10	13,11
Почечноклеточный рак	5,08	10,78	12,12	12,91	15,52	8,80
Рак молочной железы	5,55	13,80	15,47	21,68	18,23	15,80
Опухоли ЖКТ	2,92	7,33	7,13	9,76	10,37	7,92

При анализе данных табл. 2 необходимо четко понимать, что в большинстве случаев нейрохирургическое вмешательство предлагалось пациентам с классически благоприятным прогнозом – хороший функциональный статус, солитарное поражение. Однако верная оценка неврологического аспекта ухудшения функционального статуса с возможностью быстрого его улучшения после нейрохирургического вмешательства может существенно расширять показания к агрессивной хирургической тактике.

До настоящего времени остается не до конца решенным вопрос о проведении скрининга, направленного на раннее выявление церебрального поражения у пациентов с онкологическими заболеваниями. Общеизвестно, что ряд опухолей имеют большую частоту церебрального метастазирования – рак легкого, рак молочной железы, меланома. Это может быть связано как с биологическими особенностями первичной опухоли, так и с особенностями течения заболевания. Проведение скрининга, направленного на раннее выявление вторичного поражения головного мозга у пациентов с солидными опухолями, дает больше возможностей для выбора вариантов лечебного воздействия на метастаз.

При формировании плана лечения пациента с выявленным метастатическим поражением головного мозга целесообразно распределять данные по группам:

1. Онкологические (Tu (mor));
2. Неврологические (N (eurology)) – **Прогностическая шкала TuNS;**
3. Соматические (S (omatic)).

В первой группе рассматриваются первичная опухоль, распространенность и активность процесса, морфологические и иммуногистохимические особенности опухолевой ткани, наличие резервов терапии; во второй – зависимость функционального статуса от церебрального поражения, топографо-анатомические особенности церебральных метастазов, варианты нейрохирургического

воздействия; в третьей – возраст, функциональный статус, сопутствующие заболевания.

По нашему мнению, ведущим неблагоприятным прогностическим фактором при выборе варианта лечения пациента с церебральным метастатическим процессом должно являться сочетание активного системного прогрессирования и отсутствия резервов дальнейшего терапевтического воздействия. Сочетание современных возможностей нейрохирургии, лучевого лечения, лекарственной противоопухолевой терапии, а также высокий уровень терапевтической поддержки при анестезиолого-реанимационных мероприятиях позволяет расширять спектр пациентов для активного лечения.

Важным аспектом в нейроонкологической практике является определение стратегии лечения при первично распространенном онкологическом процессе. Сложность принятия решения состоит в том, что, с одной стороны, пациент с впервые выявленной первичной опухолью и отдаленным метастатическим поражением является пациентом с четвертой стадией заболевания и синхронность поражения является доказанным неблагоприятным прогностическим фактором, а с другой стороны, такие пациенты могут – в редких случаях – показывать неплохие цифры продолжительности жизни [11]. Выделение закономерностей для определения тактики лечения пациентов с первично-диссеминированным заболеванием может иметь важное значение.

Таким образом, существующие в настоящее время прогностические шкалы могут иметь рекомендательный характер, а стратегия лечения каждого пациента должна рассматриваться на мультидисциплинарном консилиуме с привлечением широкого спектра диагностов, морфологов и клиницистов. Систематизация данных иммуногистохимических исследований позволит выстраивать процесс лечения, но только с учетом клинко-рентгенологических данных.

## Информация об авторах

**Владимир А. Алешин**, к. м. н., научный сотрудник отделения нейрохирургического (онкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: aloshin@mail.ru

**Али Х. Бекашев**, профессор, д. м. н., заведующий нейрохирургическим (онкологическим) отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Дмитрий М. Белов**, к. м. н., научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Андрей В. Зотов**, к. м. н., врач анестезиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Владислав Б. Карахан**, профессор, д. м. н., ведущий научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Давид Р. Насхлеташвили**, к. м. н., старший научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Евгений В. Прозоренко**, к. м. н., ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52

**For citation:** Aleshin V. A., Bekyashev A. H., Belov D. M., Zotov A. V., Karahan V. B. et al. Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. Prognostic scale TuNS. Malignant Tumours 2017; 4: 48–52. (In Russ.)

## Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. Prognostic scale TuNS

V. A. Aleshin<sup>1</sup>, A. H. Bekyashev<sup>1</sup>, D. M. Belov<sup>1</sup>, A. V. Zotov<sup>1</sup>, V. B. Karahan<sup>1</sup>, D. R. Naskhletashvili<sup>1</sup>, E. V. Prozorenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Abstract:** Improvement in the diagnosis and treatment of cancer patients, increase in frequency of prevalence and detection of metastatic lesions of the brain make the choice of treatment timely and important. The article presents data on the current prognostic scales for patients with cerebral metastases of solid tumors and the analysis of their features. The features of choice of tactics and strategy of treatment of patients with cerebral metastases of solid tumors depending on various prognostic factors are described. The original version of the rating scale for determining treatment options for patients with metastatic brain lesions is proposed. We suggest to consider oncological, neurological (neurosurgical), somatic (functional) groups of factors to choose the tactics of treatment of patients with brain metastases.

**Keywords:** brain metastases, prognostic factors, neurooncology, neurosurgery, brain tumors

### Information about the authors

**Vladimir A. Aleshin**, PhD, Research Scientist, Neurosurgery Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: aloshin@mail.ru

**Ali Kh. Bekyashev**, Professor, MD, Head of the Neurosurgery Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Dmitriy M. Belov**, MD, PhD, Research Scientist, Neurosurgery Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Andrey V. Zotov**, MD, PhD, Anesthesiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Vladislav B. Karahan**, professor, MD, Leading Researcher, Neurosurgery Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**David R. Naskhletashvili**, PhD, Senior Research Scientist, Neurosurgery Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Evgeniy V. Prozorenko**, PhD, Assistant Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Литература • References

1. Torre L. A., Siegel R. L., Ward E. M., Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2016 Jan, Vol. 25 (1), pp. 16–27.
2. Голанов А. В., Банов С. М., Ильялов С. Р., Трунин Ю. Ю., Маряшев С. А., Ветлова Е. Р., Осинов И. К., Костюченко В. В., Далечина А. В., Дургарян А. А. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. – 2016. Т. 80. №2. С. 35–46. [Golanov A. V., Banov S. M., Il'yalov S. R., Trunin Yu. Yu., Maryashev S. A., Vetlova E. R., Osinov I. K., Kostyuchenko V. V., Dalechina A. V., Durgaryan A. A. Radiokhirurgicheskoe lechenie metastazov v golovnoi mozg. Faktory prognoza obshchei vyzhivaemosti i intrakranial'nykh retsidivov, *Voprosy neirokhirurgii im. N. N. Burdenko*, 2016, Vol. 80, No. 2, pp. 35–46 (In Russ.)].
3. Измайлов, Т. Р., Даценко П. В., Панышин Г. А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи*. 2011. №3. С. 31–42. [Izmailov T. R., Datsenko P. V., Pan'shin G. A. Adaptirovannyi variant klassifikatsii RPA pri lechenii gliom vysokoi stepeni zlokachestvennosti (chast' 1), *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoi meditsinskoj pomoshchi*, 2011, No. 3, pp. 31–42 (In Russ.)].
4. 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 Feb 1, Vol. 30 (4), pp. 419–425.
5. 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 Mar 1, Vol. 37 (4), pp. 745–751.
6. Ruda R., Franchino F., Soffietti R. Treatment of brain metastasis: current status and future directions, *Curr. Opin. Oncol.*, 2016 Nov, Vol. 28 (6), pp. 502–510.
7. Карахан В. Б., Алешин В. А., Фу Р. Г., Крат В. Б. Одномоментное удаление двух метастазов рака легкого из разных областей головного мозга. *Современная Онкология*. 2005. Том 7. № 2. С. 66–68. [Karakhan V. B., Aleshin V. A., Fu R. G., Krat V. B. Odnomomentnoe udalenie dvukh metastazov raka legkogo iz raznykh oblastei golovnogo mozga, *Sovremennaya Onkologiya*, 2005, Vol. 7, No. 2, pp. 66–68 (In Russ.)].
8. Vaca S. D., Connolly I. D., Ho C., Neal J. et al. Commentary: Treatment Considerations for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors, *Neurosurgery*, 2017 Aug 12, PMID: 28945866.
9. Wilkins A., Furness A., Corbett R. W. et al. The melanoma-specific graded prognostic assessment does not adequately discriminate prognosis in a modern population with brain metastases from malignant melanoma, *Br. J. Cancer*, 2015 Nov, Vol. 113 (9), pp. 127–181.
10. Nieder C. et al. Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries, *Med. Sci. Monit.*, 2012, Vol. 18 (7), pp. CR450 – CR455.
11. Алешин В. А., Белов Д. М., Карахан В. Б., Бекашев А. Х. Нейрохирургические вмешательства у пациентов с метастазами рака легкого в головной мозг: факторы, влияющие на прогноз. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина*. 2016. Том 27. №2. С. 103–107. [Aleshin V. A., Belov D. M., Karakhan V. B., Bekyashev A. Kh. Neirokhirurgicheskie vmeshatel'stva u patsientov s metastazami raka legkogo v golovnoi mozg: faktory, vliyayushchie na prognoz, *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina*, 2016, Vol. 27, No. 2, pp. 103–107 (In Russ.)].