

Петкау В.В., Булавина И.С., Страхова Н.В

Результаты лечения больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг

Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

Petkau V.V., Bulavina I.S., Strakhova N.V.

The result of the treatment of patients with breast cancer associated brain metastases

Резюме

В работе представлена характеристика 81 больной раком молочной железы с метастазами в головной мозг и отдаленные результаты их лечения, которое было проведено в Свердловском областном онкологическом диспансере с 2008 по 2014 год. Рассмотрено влияние возраста пациенток, рецепторного статуса, объема проведенного лечения на медиану общей выживаемости.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, метастатический рак молочной железы

Summary

The article presents the patients characteristics and long-term results of treatment of women suffered from the breast cancer associated brain metastases. 81 patients received the treatment in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary from 2008 till 2014 were included in the analysis. The influence of age, receptor status and extent of the treatment on the median overall survival was examined.

Key words: brain metastases, metastatic breast cancer

Введение

Метастазы в головной мозг (МГМ) выявляются у 10-16% больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. Данные аутопсии указывают на еще большую частоту – 30%, однако последнее крупное исследование было проведено более 20 лет назад [2]. Проведенный эпидемиологический анализ не дает однозначный ответ на вопрос, имеется ли рост числа случаев метастазирования в головной мозг. Так, по данным Маастрихтского Ракового Регистра кумулятивный риск МГМ при РМЖ в период с 1986 по 1990 год составил 6,5%, а с 1991 по 1995 год – 3,9% [3]. В другом более позднем исследовании при изучении Шведского Национального Регистра Пациентов показано удвоение числа госпитализаций больных РМЖ с МГМ с 7 случаев на 100 000 в 1987 году до 14 – в 2006 г. [4].

На фоне все более широкого применения методов локального контроля, появления новых цитостатических и таргетных препаратов прогноз для пациенток с МГМ остается плохим. Одногодичная и двухлетняя выживаемость составляют 20% и 2% соответственно. Медиана общей выживаемости зависит от биологического типа опухоли, общего состояния пациентки, экстракраниального метастазирования, и варьирует от 2,9 месяцев при отечно-инфильтративном РМЖ до 26,3 месяцев при HER-2 позитивном РМЖ на фоне таргетной терапии [5].

В национальных руководствах (Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), Европейское общество медицинских онкологов (ESMO), Национальная современная противораковая сеть (NCCN)) по лечению РМЖ в случае выявления МГМ имеются указания только на стандарт в отношении локальных методов. При одиночном или ограниченном количестве МГМ (до 3) рекомендуется нейрохирургическое лечение или стереотаксическая радиохирugia, а при большем количестве метастазов – облучение всего головного мозга [6,7,8].

В первое десятилетие XXI века к нейрохирургическому лечению при МГМ прибегают в 3 раза чаще, чем в 80х и 90х годах прошлого столетия [9]. Операции выполняются в 16-18% случаев [10]. Еще более быстрыми темпами развивается стереотаксическая радиохирugia, которая уже сегодня входит в программу лечения 27-31% пациенток [11,12]. В то же время тотальное облучение головного мозга сохраняет свои позиции: 2 из 3 больных получают данный вид лечения [13].

В отношении системной терапии при МГМ в настоящее время единый подход не выработан. Выбор схемы лекарственного лечения зависит от морфологии и биологических характеристик опухоли [7,8]. Дополнительно к стандартным режимам химиотерапии, применяемым для лечения РМЖ, исследователи указывают на эффектив-

ность темозоломида [14], высокодозного метотрексата [15] и некоторых новых препаратов (эпитолон). Проведение химиотерапии и таргетной терапии после лучевой терапии позволяет увеличить медиану общей выживаемости с 3 до 11 месяцев [16].

На базе Свердловского областного онкологического диспансера (СООД) функционируют 2 нейрохирургических, 4 радиологических и 2 химиотерапевтических отделения. Располагая всеми базовыми методами лечения МГМ в арсенале одной клиники, нам представилось интересным провести анализ отдаленных результатов комплексного подхода к ведению данной группы больных.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены данные из областного cancer-регистра, истории болезни и амбулаторные карты пациенток с МГМ РМЖ. С 2008 г. по 2014 г. в стационаре СООД получили лечение 6810 пациенток с РМЖ, у 81 из них были МГМ, что составило 1,2%. Среднее время наблюдения – 48,5 месяцев (минимально – 8 месяцев).

Возраст пациенток на момент установки диагноза РМЖ варьировал от 23 до 72 лет (средний возраст – 47,1 лет), а на момент выявления МГМ – от 25 до 76 лет (средний возраст – 50,9 лет). Общее состояние пациенток на время начала противоопухолевого лечения было удовлетворительным (ECOG 0-2). У 25 больной была клинически значимая сопутствующая патология. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия (16 случаев), ишемическая болезнь сердца (5), сахарный диабет второго типа (3), ожирение (2). Менструальная функция была сохранена у 29 из 81 женщины.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование для определения гормональных рецепторов и рецепторов HER-2/neu выполнялось всем пациенткам на момент постановки диагноза РМЖ. При необходимости проводилось FISH исследование для уточнения HER2/neu-статуса. Маркер пролиферативной активности Ki67 определен только у 23 больных. Повторное ИГХ исследование из тканей удаленных МГМ проведено у 13 пациенток.

При выявлении МГМ план лечения определялся коллегиально нейрохирургом, врачом-радиологом и онкологом-химиотерапевтом. При единичном поражении головного мозга и технической возможности на первом этапе выполнялось оперативное лечение. Нейрохирургическое вмешательство было у 46 пациенток. После чего, а также в случае множественного очагового поражения головного мозга, проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на головной мозг в суммарной очаговой дозе 30-34 Гр. Тотальное краниальное облучение выполнено 70 больным. Доза облучения у 10 пациенток была снижена до 20 Гр, что было обусловлено клинической ситуацией (общее состояние, переносимость лечения).

Далее при отсутствии противопоказаний больные получали лекарственное противоопухолевое лечение: гормонотерапия, химиотерапия, таргетная терапия. Выбор лекарственных средств зависел от ИГХ статуса, общего состояния пациентки, сопутствующей патологии, объема ранее проведенного лечения. Большинство жен-

щин в анамнезе уже получали препараты антрациклинового и таксанового ряда, поэтому наиболее частыми схемами после выявления МГМ служили Винорельбин в сочетании с Капецитабином или Карбоплатин в сочетании с Этопозидом. У 7 из 81 пациентки химиотерапия (ХТ) была единственным методом паллиативного лечения.

Результаты и обсуждение

Выявление МГМ возможно при выполнении магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга с применением контрастного вещества. Данные методики не являются обязательными для всех больных РМЖ и назначаются пациенткам только по клиническим показаниям. Трудность диагностики МГМ заключается в сложности отбора больных для последующего обследования при отсутствии явных клинических симптомов поражения центральной нервной системы. Наиболее частым проявлением были головные боли (отмечены у 56 женщин), которые характеризовались постоянством и асимметричностью. Вторым по частоте симптомом МГМ было головокружение (18 больных). Относительно часто пациентки предъявляли жалобы на тошноту и рвоту (9 больных), судороги и эпилептические приступы (9), нарушение координации (6), речевые нарушения (6), онемение и слабость в той или иной конечности (5). Страбизм, фотопсии, диплопия и другие нарушения зрения были у 8 пациенток. В единичных случаях МГМ манифестировали потерей сознания, заторможенностью, дезориентацией, гемипарезом.

Среднее время от установки диагноза РМЖ до визуализации МГМ составило 46 месяцев. У 9 из 81 женщины МГМ были выявлены одновременно с подтверждением диагноза РМЖ, а у 2 больных метастазы манифестировали более чем через 10 лет после завершения лечения первичной опухоли. При этом с увеличением возраста пациенток время до появления МГМ сокращалось. Так, у женщин от 25 до 35 лет оно составило 72,5 месяцев, от 36 до 65 лет – 42,8 месяцев, старше 65 лет – 22,3 месяца. Зависимость срока возникновения МГМ от рецепторного статуса опухоли представлена в таблице 1. Наиболее быстро поражение головного мозга манифестировало при гормоннезависимом и HER2/neu-позитивном РМЖ (18,8 месяца).

Среди 13 пациенток, которым ИГХ исследование было выполнено дважды, сначала из первичной опухоли, а затем повторно из метастаза в головной мозг, расхождения рецепторного статуса были у 3. В двух случаях в метастазах выявлены эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, которые не определялись в первичной опухоли. В одном случае, наоборот, отмечена утрата гормональных рецепторов. Случаев изменения HER2/neu статуса не зафиксировано.

Множественные МГМ были у 28 больных (34,6%), одиночные, не более 3 очагов, – у 53 (65,4%). Наиболее часто поражались теменные и лобные доли, мозжечок. На данные локализации пришлось около 85% всех случаев одиночного метастазирования. Более частая встречае-

Таблица 1. Время от установки диагноза РМЖ до появления МГМ
в зависимости от рецепторного статуса опухоли

Рецепторный статус	Число пациенток	Время до появления МГМ (мес.)
ER+PR+/-HER-	27	68,6
ER+PR+/-HER+	9	51,3
ER-PR-HER+	20	18,8
ER-PR-HER-	25	41,6
Ki67 в 1-19% клеток	11	32,6
Ki67 в 20-100% клеток	12	39,6
Ki67 не определялось	58	49,9

Таблица 2. Общая выживаемость больных с МГМ в зависимости от проведенного лечения

Проведенное лечение	Число пациенток	Медиана общей выживаемости (мес.)
Операция + ДЛТ + ХТ	39	25
ДЛТ + ХТ	26	12
Операция + ХТ	3	-
ХТ	6	3

мость единичных метастазов в нашей выборке обусловлена, вероятно, тем, что за пределами нашего внимания остались пациентки, которым было отказано в специфическом лечении на амбулаторном этапе.

Изолированное поражение головного мозга было у 33 больных из 81. В остальных случаях МГМ сочетались с метастазами в кости (22 пациентки), в легкие (19), печень (15), периферические лимфоузлы (14). Другие локализации метастазов (кожа, плевра, яичники, брюшина) встречались реже.

Отдаленные результаты удалось отследить у 74 из 81 пациентки. Смерть зарегистрирована у 60 человек в срок от 1 до 62 месяцев после выявления МГМ. Медиана общей выживаемости (МОВ) составила 15 месяцев. 14 женщин продолжают лечение, при этом время наблюдения за одной из них уже превышает 6 лет.

При монофакторном анализе выявлено, что наибольшее влияние на общую выживаемость оказывало количество МГМ. Так, при количестве метастазов от 1 до 3 МОВ составила 20 месяцев, а при множественном характере поражения – 13 месяцев. Вторым значимым фактором явился объем проведенного лечения. Лучшие результаты были в группе пациенток, которым выполнено оперативное лечение и тотальное краниальное облучение с последующим лекарственным лечением, а худшие – у больных, получавших только ХТ. Объем лечения был определяющим вне зависимости от количества МГМ. Результаты представлены в таблице 2.

В меньшей степени выживаемость зависела от ИГХ статуса. Прогностически неблагоприятная группа была представлена пациентками с гормоннегативными и HER2/неу-позитивными опухолями. В этом случае МОВ составила 11 месяцев против 18 месяцев при гормонозависимом РМЖ. Также отмечен рост МОВ с увеличением возраста пациенток. Если у женщин до 35 лет МОВ составила 11 месяцев, то у женщин старше 65 лет – 18 месяцев.

МГМ сами по себе являются одним из самых прогностически неблагоприятных факторов и нивелируют

влияние метастазов других локализаций на общую выживаемость. МОВ не зависела от наличия или отсутствия поражения других органов. Также не выявлено отличий при использовании различных режимов противоопухолевого лечения.

Выводы

МГМ диагностируются во всех возрастных группах больных РМЖ и при любой ИГХ картине. От установки диагноза РМЖ до поражения головного мозга в среднем проходит 46 месяцев. Время возникновения МГМ зависело от возраста пациентки и от рецепторного статуса опухоли.

Поражение головного мозга определяет продолжительность жизни пациенток и является независимым плохим прогностическим фактором. МОВ составила 15 месяцев и зависела от характера поражения головного мозга (одиночные или множественные метастазы), объема проведенного лечения, возраста, рецепторного статуса, и не зависит от локализации метастазов в других органах, выбора режима гормоно- и химиотерапии. Оптимальный объем лечения включает оперативное удаление метастазов, тотальное краниальное облучение и лекарственное противоопухолевое лечение.■

Петкау Владислав Владимирович, зав. поликлиническим отделением Свердловского областного онкологического диспансера, канд. мед. наук, Булавина Ирина Сергеевна, зав. отделением химиотерапии №1, Страхова Наталья Валентиновна - зав. химиотерапевтическим отделением №2 Свердловского областного онкологического диспансера; Автор, ответственный за переписку - Петкау Владислав Владимирович, р.т. 356-17-26, vpetkau@yandex.ru

Литература:

1. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3608–3617.
2. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW and Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 2349–2354.
3. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA and Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698–2705.
4. Smedby KE, Brandt L, Backlund ML and Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 2009; 101: 1919–1924.
5. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, et al. Recent trends in Epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Research* 2012; 32: 4655–4662.
6. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM. Progress in the biological understanding and management of breast cancer-associated central nervous system metastases. *The Oncologist* 2013; 18: 675–684.
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией В.М. Моисеенко. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013. – 384 с.
8. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 00: 1–18.
9. Barker FG. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000: Decreasing mortality and the effect of provider caseload. *Cancer* 2004; 100: 999–1007.
10. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33–43.
11. Fabi A, Felici A, Metro G, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 10–17.
12. Patchell RA, Regine WF, Loeffler JS, et al. Radiosurgery plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *JAMA* 2006; 296: 2089–2090.
13. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, 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: 17–32.
14. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol* 2006; 78: 255–260.
15. Siena S, Crino L, Danova Met al. Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: A multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 655–661.
16. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, De FJ and Rugo HS. Brain metastases in breast cancer: Clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 2008; 88: 359–365.