

Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга

ГОЛАНОВ А. В., БАНОВ С. М., ИЛЬЯЛОВ С. Р., ВЕТЛОВА Е. Р., КОСТЮЧЕНКО В. В.

Развитие химиотерапии привело к существенному прогрессу в терапии злокачественных опухолей, но ее эффективность в отношении метастазов в головной мозг (МГМ) является недостаточной. Фракционированное облучение всего головного мозга (ОВГМ) было стандартным методом лечения МГМ, но обеспечивает ограниченный локальный контроль и, как следствие, неудовлетворительные клинические результаты. Радиохирurgia с использованием аппаратов «Гамма Нож», «Кибер Нож» существенно изменила результаты лечения пациентов с МГМ, что позволило сформулировать новые стандарты лечения этой группы больных.

Настоящий обзор подводит итог текущих литературных данных радиохирургического лечения МГМ с акцентом на выживаемость и качество жизни, ответа опухоли на лечение и потенциальных комбинациях методов лечения МГМ.

Ключевые слова: радиохирurgia, гамма нож, кибер нож, метастазы в головной мозг.

В связи с успехами лечения онкологических больных, совершенствованием диагностики заболевания на ранних стадиях, длительность жизни пациентов увеличилась и, следовательно, частота регистрации МГМ-возросла. По данным популяционного онкологического регистра (Population-based Maastricht Cancer Registry) из 2724 больных злокачественными опухолями, которые получили специфическое лечение в период с 1986 по 1995г, метастазы в головной мозг (МГМ) развились у 232 пациентов (8,5%). При этом актуальной частота развития МГМ после 5 лет наблюдения составила 16,3% у пациентов с диагнозом рак легких, 9,8% при почечно-клеточном раке, 7,4% при меланоме, 5,1% при раке молочной железы, 1,2% при колоректальном раке [33].

Развитие метастатического поражения головного мозга является неблагоприятным фактором прогноза. В случае нерезектабельных МГМ, медиана выживаемости составляет только 51 день, поэтому эффективная терапия МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [15].

В течение длительного времени сформировались основные методы лечения МГМ: стероидная терапия, хирургическая резекция, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и, в последние годы, методы стереотаксической лучевой терапии.

Облучение всего головного мозга остается наиболее часто применяемым методом лечения МГМ [39]. Однако побочные эффекты и отсутствие стойкого локального контроля после проведения ОВГМ может превзойти эффективность лечения: медиана выживаемости больных с МГМ, получавших ОВГМ, находилась в диапазоне 2,8–5,4 мес. и была менее 4,5 мес. в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [18]. У больных с неблагоприятными прогностическими признаками ($KPS < 70$) имеется незначительное различие общей выживаемости в группах больных с поддерживающей терапией или проведением ОВГМ: 1,7 мес. и 2,2 мес. соответственно ($p = 0,013$). Существенное увеличение выживаемости после проведения ОВГМ отмечается только в группе больных с мелкоклеточным раком легкого [25].

Следовательно, проведение ОВГМ в самостоятельном варианте должно рассматриваться как недостаточ-

ное лечение у пациентов с МГМ и хорошим прогнозом. Проспективные рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает недостаточный по величине и ограниченный по времени контроль МГМ без увеличения общей выживаемости. Кроме того, нарушение нейрокогнитивных функций, после проведения ОВГМ, значительно снижает качество жизни пациентов [38].

Хирургическое лечение остается стандартом лечения больших МГМ с клиническими проявлениями масс-эффекта. При этом два проспективных рандомизированных исследования показали улучшение выживаемости после хирургической резекции МГМ по сравнению с проведением ОВГМ в самостоятельном варианте [29]. В одном из своих ранних исследований Patchell показал результаты лечения пациентов с одиночными МГМ, которым проведена хирургическая резекция, в зависимости от наличия или отсутствия ОВГМ. Частота рецидивов была значительно меньше в группе ОВГМ (18%), чем в группе наблюдения (70%), но не было никакого существенного различия между группами в общей выживаемости или изменении неврологического статуса [28].

Совершенствование технологий лучевой терапии, формирование стандартов радиохирургического лечения привели к изменению парадигмы лечения больных с МГМ. Значение ОВГМ как стандарта лечения МГМ ставится под сомнение. Радиохирургическое лечение, определяемое как сфокусированное ионизирующее излучение, подведенное с высокой точностью к мишени за один сеанс, используя стереотаксическую технику подведения дозы, развивается как новый метод лечения [43; 45; 44]. Для реализации радиохирургического лечения возможно применение аппарата «Гамма нож» и различных линейных ускорителей, включая «КиберНож». Проведение радиохирургического лечения позволило преодолеть ограничения ОВГМ в отношении длительности локального контроля и общей выживаемости у больных с МГМ, что дало возможность сформулировать новые лечебные рекомендации для определения критериев лечения МГМ с хирургической, радиотерапевтической и радиохирургической точек зрения [39; 17].

Основные принципы, определяющие роль лучевой терапии в лечении МГМ, которые недавно были сфор-

мулированы Американским обществом радиационной онкологии (ASTRO) на основе фактических данных [39], приведены ниже:

1. Добавление ОВГМ после хирургической резекции МГМ не улучшает общую выживаемость или неврологический статус, но улучшает локальный контроль и предотвращает появление новых метастазов вне зоны облучения (дистантных метастазов)
2. У отдельных пациентов с МГМ возможно проведение только радиохирургического лечения. В настоящее время не имеется ни одного хорошо организованного рандомизированного исследования, в котором было бы проведено сравнение эффективности хирургического и радиохирургического лечения у больных с одиночным МГМ. Добавление ОВГМ в этой ситуации не улучшает общую выживаемость или сохранение исходного неврологического статуса.
3. Применение радиохирургического буста вместе с ОВГМ у больных с множественными МГМ, при наличии факторов благоприятного прогноза у пациента, улучшает локальный контроль по сравнению с только ОВГМ.
4. Результаты двух рандомизированных исследований показали, что отсутствие ОВГМ после радиохирургического лечения обеспечивает сохранение нейрокогнитивных функций и лучшее качество жизни.
5. Рандомизированное исследование RTOG 950831 показало улучшение KPS и снижение дозы стероидов в течение 6 месяцев после использования радиохирургического буста вместе с ОВГМ.
6. Проведение ОВГМ в самостоятельном варианте можно рассматривать как лечебную опцию, не дающую преимуществ в плане общей выживаемости в сравнении с комбинацией РХ и ОВГМ у пациентов с множественными МГМ.

Контроль МГМ может иметь значение для сохранения качества жизни пациента, но не всегда оказывает влияние на выживаемость, которая определяется активностью и распространенностью экстракраниальной болезни. В этой ситуации системное лечение играет важную роль, при этом, преимуществом радиохирургии является возможность проведение ее в амбулаторном режиме, без нарушения графика введения химиотерапевтических препаратов [37].

В исследовании EORTC 22952–26001 проведена оценка влияния ОВГМ после хирургической резекции или радиохирургии на общую выживаемость и локальный контроль. Из 359 включенных в исследование пациентов с 1–3 МГМ, 199 пациентов получили радиохирургическое лечение, а 160 пациентам проведена хирургическая резекция МГМ. Итоги исследования показали, что ОВГМ снижает частоту локальных (с 31% до 19%, $p=0,04$) или дистантных (с 48% до 33%, $p=0,023$) рецидивов, но не сохраняет неврологический статус и не увеличивает общую выживаемость [20; 12]

Аналогичные результаты показаны в другом рандомизированном исследовании, где проведена оценка ОВГМ как компонента комбинированного лечения (совместно с радиохирургией). В исследование включено 132 пациента с наличием от 1 до 4 МГМ, (<3 см в диаметре). Медиана выживаемости и общая выживаемость в течение 1 года были: 7,5 мес. и 38,5% в группе комбинированного лечения; 8,0 мес. и 28,4% в группе РХ ($p=0,42$). Частота общих рецидивов МГМ в течение 12 мес. была 46,8%

в группе комбинированного лечения и 76,4% в группе радиохирургии ($P=0,001$). Таким образом, использование ОВГМ совместно с РХ не улучшало выживаемости пациентов с 1–4 МГМ, но интракраниальная прогрессия чаще регистрировалась у пациентов, не получивших ОВГМ [1].

В недавно проведенном рандомизированном исследовании проведено сравнение результатов лечения у пациентов с МГМ в группе проведения ОВГМ в самостоятельном варианте и в группе комбинированного лечения (ОВГМ и радиохирургии). Исследование было прекращено с промежуточной оценкой на уровне 60% накопления, так как локальные рецидивы в течение 1 года составила 100% в группе ОВГМ, и только у 8% у пациентов в группе комбинированного воздействия. Хотя и наблюдалась тенденция к улучшению медианы выживаемости в группе комбинированного лечения (11 мес. против 7,5 мес.), различие не было значимым [14].

Цель настоящего обзора — обобщить современную литературу о радиохирургическом лечении МГМ в свете общей выживаемости, локального и дистантного контроля очагов, качества жизни, потенциальных комбинаций лечения МГМ, а также в свете отношения к облучению всего головного мозга.

Клиническая эффективность радиохирургического лечения

Рак легкого

Показатели локального контроля после радиохирургии МГМ рака легкого находятся в интервале между 81%–98% [7; 9]. Контроль опухолевого роста после радиохирургии на аппарате «Гамма Нож» зависит от объема опухоли: в интервале между 94% для метастазов с объемом 0,5–2 см³ и 85,7% для опухолей от 8–14 см³ с лучшими результатами в случае применения минимальных доз не ниже 18 Гр [27].

Показатели медианы общей выживаемости для пациентов с МГМ немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), получивших радиохирургию на аппарате «Гамма Нож» ранжировались в диапазоне от 9 до 18 месяцев [27; 22]. Необходимо отметить, что медиана общей выживаемости была больше для подгруппы больных НМРЛ с EGFR мутацией, (где имеется чувствительность к EGFR тирозинкиназным ингибиторам) и составляет 14,5 мес. в группе пациентов с мутацией в гене EGFR, против 7,6 мес. ($p=0,09$) у пациентов с не мутированным типом гена [7].

Максимальная величина медианы общей выживаемости в 18 месяцев показана при одиночном МГМ от НМРЛ после комбинированного лечения на аппарате «Гамма Нож» и ОВГМ, но в целом сочетание ОВГМ и радиохирургии на аппарате «Гамма Нож» не обеспечивают лучшую выживаемость, чем проведение радиохирургии в самостоятельном варианте [27].

Рак молочной железы

Проведение ОВГМ в случае МГМ рака молочной железы обеспечивает только ограниченный локальный контроль с интракраниальным рецидивом в среднем через 3–5 мес. [26]. В случае проведения радиохирургического лечения в рамках «salvage-терапии» после ОВГМ, медиана выживаемости увеличивается до 10,3–14 месяцев [13].

Результаты четырех ретроспективных исследований лечения МГМ рака молочной железы после радиохирургии

ина аппарате «Гамма Нож» у 599 пациенток показали высокий уровень локального контроля в интервале между 90%-94% с медианой общей выживаемости от 10 до 16 месяцев [18]. Выживаемость пациенток согласно классам RPA I, II, и III составила 34,9; 9,1 и 7,9 мес. соответственно [24].

Ретроспективный анализ лечения 383 больных раком молочной железы показал, что опухолевый подтип является важным фактором, приводящим к существенным различиям в прогнозе. Медиана общей выживаемости для пациентов с базальным подтипом (триплет-негативный), люминальным (ER+, PR+, HER2-), Her2-подтипом (ER-, PR-, Her2+) и люминальным-B подтипом (триплет позитивный) составила 7,3; 10; 17,9 и 22,9 месяцев, соответственно [37].

Меланома

Основываясь на низкой эффективности ОБГМ в плане локального контроля, МГМ меланомы считаются радиорезистентными. Это положение распространяется на радиохимию, так как различные серии исследований результатов лечения МГМ меланомы показатели локальный контроль опухоли в интервале между 73% и 90% [16; 2].

В группе комбинированного лечения больных с МГМ меланомы и рака почки медиана выживаемости составила 23,5 месяца для пациентов в RPA I класса и 10,5 месяцев для пациентов RPA II или III класса [2]. В случае стабильной экстракраниальной болезни медиана выживаемости была 22 мес. для пациентов с одиночным МГМ меланомы, когда иммунотерапия назначалась сразу после радиохимиического лечения [16].

Почечно-клеточный рак

МГМ почечно-клеточного рака так же считаются слабо реагирующими на ОБГМ с общей выживаемостью в интервале 3,0–4,4 мес. [42]. Проведение радиохимиического лечения обеспечило локальный контроль в интервале 83%-96%, с результатом медианы выживаемости в диапазоне 9,5–13 месяцев [34; 34; 10].

В случае радиохимиического лечения пациентов RPA I класса, медиана выживаемости составила 18–24 мес. [23]. Добавление ОБГМ не предотвращает развитие дистантных МГМ у больных с почечно-клеточным раком [21].

Колоректальный рак

Контроль МГМ от колоректального рака после проведения РХ достигается в 84–96% случаев лечения на аппарате «Гамма Нож», в то время как комбинированное лечение не улучшает выживаемость и показатели локального контроля опухоли [6; 19].

В исследовании Heisterkamp показано преимущество применения дозо-эскалированного графика ОБГМ (20 x 2 Гр/15 x 3 Гр) в отношении выживаемости пациентов с МГМ при колоректальном раке. Общая выживаемость на сроке 6 мес. составила 17% у пациентов в случае проведения ОБГМ в стандартном режиме дозирования (10 фракций x 3 Гр) и 50% в случае проведения ОБГМ в дозо-эскалированном режиме. Однако остается не ясным: сохраняется ли преимущество дозо-эскалированных режимов ОБГМ на более поздних сроках наблюдения. Кроме того, проведенный в 2012 г. метаанализ результатов проведения ОБГМ не показал преимуществ проведения дозо-эскалированных режимов ОБГМ в общей группе онкологических пациентов с МГМ [11].

Облучение всего головного мозга

Лишь немногие исследования сравнили результаты радиохимиического лечения непосредственно с ОБГМ. Показатель локального контроля у пациентов с 1–3 МГМ, получивших лечение линейном ускорителе был лучше после радиохимиического лечения, чем после ОБГМ для пациентов cRPA I и II классов, в то время как общая выживаемость и дистантный контроль значительно не различались [31].

Таким образом, на текущий момент, пока не имеется ни одного исследования, которые показало бы лучшие результаты лечения в отношении локального контроля или общей выживаемости, чем радиохимиическое лечение.

Три конечные точки исследования важны для определения значения комбинации ОБГМ и радиохимиического лечения: общая выживаемость, локальный контроль очага после лучевого лечения и дистантный контроль (профилактика новых метастазов).

Облучение всего головного мозга и радиохимиическое лечение. Локальный контроль

Локальный контроль метастазов, после радиохимиического лечения зависит от минимальной дозы введенной к очагу, которая должна быть не ниже 18 Гр. В случае, когда доза была менее 16 Гр, локальный рецидив облученных очагов составляет 27–38%, при этом дополнительное проведение ОБГМ в самостоятельном варианте не улучшает локальный контроль [40].

Опубликованные Aoyama результаты рандомизированного исследования лечения пациентов с 1–4 МГМ показали актуальный локальный контроль в 88,7% случаев через 12 мес. в группе ОБГМ и РХ и в 72,5% - в группе РХ. Общая выживаемость и длительность сохранения неврологического статуса идентичны в обеих группах без статистически значимого различия [1].

Отдельные исследования показали улучшение 1 годичного показателя локального контроля в комбинации ОБГМ и радиохимиологии, но несколько больших ретроспективных исследований не показали различий локального контроля между группой комбинированного лечения (ОБГМ и РХ) и группой РХ в самостоятельном варианте [8; 30].

Облучение всего головного мозга и радиохимиическое лечение. Дистантный контроль

Радиохимиология является локальным лечением, поэтому профилактического эффекта в отношении развития дистантных метастазов в головном мозге нельзя ожидать. У пациентов с МГМ после радиохимиического лечения дистантные метастазы развиваются у 39–52% пациентов [5].

ОБГМ было предложено для профилактики дистантных рецидивов в головном мозге. Теоретическим аргументом является наличие микроскопических очагов заболевания, не визуализируемых имеющимися методами диагностики. Тем не менее, некоторые исследования показали, что новые дистантные МГМ появляются несмотря на проведение ОБГМ.

Рандомизированное исследование показало, что даже у пациентов, которые получили комбинированное лечение (ОВГМ и РХ) актуарийный показатель развития дистантных МГМ на сроке 12 мес. был 41,5% [1]. Аналогично в исследовании Чао показано, что у 45% пациентов развились дистантные метастазы через 6 месяцев после проведения ОВГМ [4]. При почечно-клеточном раке дистантные метастазы развивались как после радиохирургии, так и после ОВГМ (46% против 50%) [21].

Следовательно, развитие новых метастазов в головном мозге следует ожидать у значительного количества пациентов, после проведения ОВГМ. В этой ситуации повторное применение ОВГМ проводится в исключительных ситуациях, в то время как радиохирургическое лечение остается вариантом продолжения лечения [13].

Облучение всего головного мозга и радиохирургическое лечение. Общая выживаемость

Чао сообщил о медиане выживаемости 17,7 месяцев в исследовании пациентов, подвергнутых радиохирургическому лечению рецидивов после первоначального ОВГМ [4]. Этот результат предлагает новые терапевтические возможности в случае прогрессии процесса после ОВГМ.

В мульти-центровом ретроспективном исследовании (n=502 пациента, получавших ОВГМ и радиохирургический буст) зарегистрирована медиана выживаемости 16,1; 10,3 и 8,7 месяцев для пациентов с RPA I, II, III классов соответственно. Результаты свидетельствуют об улучшении выживаемости пациентов с радиохирургическим бустом по сравнению с пациентами с ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [32].

Chidel проанализировал дифференцированный эффект срока проведения ОВГМ после радиохирургического лечения. В случае проведения ОВГМ с отсрочкой на момент развития рецидива после радиохирургии имеется самая длинная медиана выживаемости (11,6 мес.), по сравнению с пациентами, где радио-хирургия и ОВГМ проводились одновременно, однако различия не были статистически значимыми [5].

Качество жизни

Пациенты, получающие радиохирургическое лечение, имеют значительно более низкий риск снижения когнитивных функций в течение 4 мес., по сравнению с пациентами, перенесшими дополнительно ОВГМ [3]. Вывод из этого исследования было интерпретирован как 1 уровень доказательности в поддержку использования радиохирургического лечения в самостоятельном варианте. ОВГМ вызывает негативное воздействие на качество жизни, в частности, из-за усталости, потери волос и вызывает когнитивную дисфункцию сразу после начала лучевой терапии [35].

Нарушения вербальных функций и памяти наблюдаются, как после лечебного, так и после профилактического облучения головного мозга [41]. В недавно опубликованном проспективном рандомизированном исследовании EORTC III фазы с включением 359 пациентов, показано, что ОВГМ после операции или радиохирургического лечения МГМ оказывает негативное влияние на качество жизни [36].

Заключение

Прогноз пациентов с МГМ в первую очередь зависит от состояния системного заболевания, однако эффективность системной терапии, химиотерапии все еще недостаточна, как самостоятельного метода лечения у этой группы пациентов.

Данные рандомизированных исследований показывают, что радиохирургическое лечение обеспечивает высокоэффективный и воспроизводимый локальный контроль опухоли, как для одиночных, так и для множественных МГМ. Это сохраняется так же для традиционно радиорезистентных метастазов меланомы или рака почки.

Дозы и объемы облучения для радиохирургии были подобраны эмпирически с учетом низкого риска побочных эффектов или локальных рецидивов. Эффективной дозой радиохирургического лечения является доза 18 Гр и выше, при условии соблюдения высокой конформности излучения.

Радиохирургическое лечение обеспечивает локальный контроль у 90–94% для МГМ рака молочной железы и 81–98% для МГМ рака легкого. В условно радиорезистентных МГМ, локальный контроль опухоли после радиохирургии достигается в 73–90% для меланомы и в 83–96% случаев почечно-клеточного рака.

Отсутствие проведения ОВГМ может иметь положительное влияние на когнитивные функции пациента и качество жизни. (1 уровень доказательности). Таким образом, проведение радиохирургии в самостоятельном варианте способствует сохранению нейрокогнитивных функций.

В настоящее время развивается тенденция радиохирургического лечения множественных (4 и более) МГМ. Многочисленные исследования свидетельствуют о высоком локальном контроле после лечения этой группы пациентов.

Дистантные метастазы развиваются в 33–42% случаев после проведения ОВГМ и в 39–52% - после радиохирургического лечения. Радиохирургия может быть применена для локальных и дистантных рецидивов после ОВГМ при условии соблюдения лимита объема облучаемых очагов.

В то время как при наличии крупных метастазов (>3,5 см в диаметре) оптимальным методом лечения является хирургическая резекция, то в случае небольших метастазов радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма Нож» или линейном ускорителе является эффективной альтернативой хирургической резекции (1 уровень доказательности).

Таким образом, в последнее время имеется отчетливая тенденция к увеличению применения радиохирургического лечения как МГМ, так и локальных и дистантных рецидивов после предшествующего лечения. Облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте остается важной лечебной опцией у больных с плохими прогностическими признаками, лептоменингеальной прогрессии заболевания, мелкоклеточном раке легкого. Вероятно, ОВГМ должно применяться на более поздних этапах развития болезни с паллиативной целью. Значение комбинации ОВГМ и радиохирургического буста должно быть уточнено в дальнейших рандомизированных исследованиях.