

УДК 616.831-006-033.2-089:615.28:615.849]-037

Лікування метастатичних пухлин головного мозку та прогнозування його результатів (огляд літератури)

Зорін М.О., Сірко А.Г.

Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна

Лікування хворих з метастатичними пухлинами головного мозку — одна з найскладніших проблем нейроонкології. Представлено сучасні відомості, присвячені основним методам лікування і прогнозуванню їх ефективності при метастатичних пухлинах головного мозку. Особливу увагу надано аналізу результатів проспективних рандомізованих досліджень.

Ключові слова: метастатичні пухлини, головний мозок, хірургічне лікування, променева терапія, стереотаксична радіохірургія, інтерстиціальна брахітерапія, хіміотерапія, прогнозування результатів.

За даними епідеміологічних досліджень, проведених в економічно розвинених країнах (США, Італії, Німеччині, Великій Британії, Японії), частота виявлення метастатичних пухлин головного мозку (ГМ) з кожним роком збільшується і перевищує таку первинних пухлин ГМ [18, 70, 81]. Так, якщо у 1990 р. в США було виявлено 20 700 нових хворих з метастатичним ураженням ГМ, то в 1995 р. — 80 000, а у 2000 р. — 150 000 [18, 82].

Значне збільшення кількості хворих з метастатичними пухлинами ГМ зумовлене як загальним збільшенням частоти виявлення ракових пухлин різних органів, так і збільшенням тривалості життя онкологічних хворих внаслідок клінічного застосування передових медичних технологій, що збільшує резерв часу для можливого подальшого прогресування процесу і метастазування в інші органи [82]. Збільшення статистичних показників частоти виникнення метастатичних пухлин ГМ певною мірою пов'язане з розробкою, впровадженням та широким застосуванням таких сучасних методів ранньої діагностики пухлин, як комп'ютерна та магніторезонансна томографія [69].

Метастатичні пухлини ГМ за життя виявляють у 15–35% хворих [46, 60, 70], ще у 33% — спостерігають асимптомні метастази [69].

З пухлин, що метастазують у ГМ, пухлини легень становлять 50%, пухлини молочної залози — 15%, меланома — 10%, пухлини органів черевної порожнини та малого таза — 9,5% [65, 70]. У 20–40% хворих метастатичне ураження ГМ є першим проявом онкологічного захворювання. Це характерне для раку легень та органів травного каналу, оскільки їм притаманне раннє гематогенне метастазування [9, 19, 27].

Розподіл метастатичних пухлин у ГМ пов'язаний з інтенсивністю кровопостачання його окремих ділянок [61, 70]. Так, у 80–85% спостережень метастатичні вузли локалізую-

ються у півкулях великого мозку, в 10–15% — в мозочку, у 3–5% — в стовбурі мозку [52, 71].

Численні вузли виявляють у 51–65% хворих з метастатичним ураженням ГМ [39, 77]. Метастази пухлин товстої кишки, молочної залози і нирок часто поодинокі [19], меланоми і раку легень — мають тенденцію спричиняти численні вогнища ураження ГМ [2].

У 80% хворих метастатичні пухлини ГМ виявляють після діагностики первинної пухлини (метакронні метастази) [60, 65]. У багатьох дослідженнях [5, 15, 66] відзначено, що дисемінація клітин, які мають метастатичний фенотип, може відбуватися одночасно з утворенням первинної пухлини, і в момент встановлення діагнозу вже може існувати виявлена або невиявлена хвороба з макро- та мікрометастазами в ГМ. За такої ситуації метастази в ГМ виявляють одночасно з первинною пухлиною (синхронні метастази) чи протягом тривалого часу вони є єдиним проявом онкологічного захворювання (метастази без верифікованого первинного джерела) [7].

Багаторічний досвід свідчить, що лікування метастатичних пухлин ГМ є однією з найскладніших і нерозв'язаних проблем сучасної нейроонкології. На базі Інституту нейрохірургії АМН України дослідження, присвячені лікуванню метастатичних пухлин ГМ, активно ведуться з початку 60-х років ХХ ст., і їх результати відображені у відомих фундаментальних працях співробітників Інституту [12–14, 16, 17, 19, 21].

Аналіз даних сучасної літератури переконливо свідчить, що більшість досліджень спрямована на пошук обґрунтованих вагомих факторів, які визначають або вірогідно впливають на прогноз і результати лікування метастатичних пухлин ГМ [4, 69, 82].

Тривалість життя хворих з метастатичними пухлинами ГМ, яким не проводять лікування, становить у середньому 1–2 міс [64]. Хоча у більшості з них виявляють системний пухлин-

ний процес, що не піддається контролю, саме невидалені метастази найчастіше є причиною смерті таких хворих [4].

Додаткове застосування кортикостероїдів дозволяє збільшити тривалість життя хворих у середньому на 1 міс [80]. Дексаметазон, який почали застосовувати для лікування перифокального набряку ГМ з 1961 р. [42], є стандартом в гормональній терапії. Рекомендована початкова доза дексаметазону становить 12 мг на добу, в подальшому її можна збільшити до 24 мг [79].

Хірургічне лікування поодиноких метастазів

Хірургічне втручання з приводу солітарних метастазів часто є необхідним етапом, спрямованим на тотальне видалення пухлини, дозволяє усунути прояви гіпертензивного синдрому і створити резерв часу для застосування інших методів лікування [82, 85].

Три рандомізовані дослідження були спрямовані на визначення ролі хірургії в комбінованому лікуванні поодиноких метастазів [57, 59, 63, 78]. Цікаві результати отримані в мультицентровому рандомізованому дослідженні [57], до якого були включені 43 пацієнти з поодинокими метастазами. Вірогідної різниці показників виживання хворих, яким проведено променево і комбіновану терапію, не було. Так, у першій групі медіана виживання становила 5,6 міс, у другій групі — 6,3 міс. Невдача цього дослідження, можливо, пов'язана з тим, що в ньому переважали пацієнти з низькою якістю життя і неконтрольованим екстракраніальним захворюванням.

Відмінні від попереднього дослідження результати отримані в другому рандомізованому дослідженні [63], в яке були включені 54 пацієнти з поодинокими метастазами. Хворі розподілені на дві групи. Хворим 1-ї групи призначали лише променево терапію (36 Гр за 12 фракцій) після біопсії пухлини; хворим 2-ї групи променево терапію проводили після видалення метастазу. У хворих 2-ї групи частота локальних рецидивів була менше, ніж у 1-й групі (відповідно 20 і 52%), більша середня тривалість життя (40 і 15 тиж), краща якість життя. Тривалість безрецидивного періоду у 2-й групі становила у середньому 59 тиж, в 1-й групі — 21 тиж. Під час мультифакторного аналізу виявлені такі прогностично сприятливі чинники більш тривалого виживання хворих: хірургічне видалення метастазу, відсутність екстракраніального захворювання, більший інтервал між виявленням первинної пухлини і метастазу, молодий вік хворих.

Аналогічні результати отримані в іншому рандомізованому дослідженні [59, 78], в якому

автори узагальнили результати лікування 63 хворих з поодинокими метастазами. Тривалість життя хворих, яким проведено комбіновану терапію, становила у середньому 10 міс, після променевої терапії — 6 міс ($P=0,04$). Автори провели кількісний моно- та мультиваріантний аналіз показників і встановили, що визначальним є стан екстракраніального захворювання. Так, медіана виживання після комбінованого лікування хворих за стабільного стану екстракраніального захворювання відповідала 12 міс, у хворих, що не ввійшли до цієї групи, 5 міс. На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що доповнення променевої терапії хірургічним видаленням метастазу не корисне у хворих з активним пухлинним процесом.

Доповнення променевої терапії хірургічним видаленням метастазу забезпечує більшу тривалість і вищу якість життя хворих з поодинокими метастазами, особливо за стабільного стану екстракраніального захворювання.

Принципово нові можливості в лікуванні метастатичних пухлин півкуль великого мозку відкриваються з запровадженням сучасних прогресивних технологій. Стрімкий розвиток методів лікування, основаних на використанні контрольованих фізичних явищ: лазерного випромінювання, низької та високої температури, ультразвуку та ін., дозволяє розробляти нові методологічні підходи в хірургії пухлин ГМ. Проблема застосування лазерних технологій при пухлинах ГМ в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України розробляється понад 20 років [17, 22].

Якісно новий рівень виконання хірургічного втручання з приводу внутрішньомозкових пухлин досягнутий завдяки застосуванню лазерної термодеструкції (ЛТД), основаної на інтраопераційному використанні термокоагуляційних властивостей високоенергетичного лазерного випромінювання та його цілеспрямованої дії на пухлину [22], що дозволяє підвищити радикальність операцій за мінімізації хірургічного травматизму, забезпечує підвищення якості життя оперованих хворих.

Хірургічне лікування численних метастазів

До цього часу у нейроонкології обговорюється питання про роль хірургії за наявності численних метастатичних пухлин ГМ [20]. Проаналізовані результати комбінованого лікування 28 хворих з поодинокими і 18 — з численними метастазами [44]. У хворих з численними метастазами медіана виживання становила 5 міс, з солітарними метастазами — 12 міс.

Відмінні від цих даних результати отримані в іншому дослідженні [33]. Автори проаналізували результати лікування 56 хворих з

численними метастазами. До групи А включені 30 хворих, у яких після операції залишилися один метастатичний вузол чи більше. У 26 хворих (групи В) видалені всі метастази. Для порівняння з групою В підібрана схожа за прогностичними показниками група з 26 хворих (група С), у яких видалені поодинокі метастази. Медіана виживання в групах А, В і С становила відповідно 6, 14 і 14 міс. Хірургічні ускладнення в групі А виникли у 8% хворих, в групі В — у 9%, в групі С — у 8%. Післяопераційна летальність в групах становила відповідно 3, 4 і 0%. Отже, у хворих з численними метастазами, за умови видалення всіх метастатичних вузлів, результати лікування співставні з такими у хворих, яким видалені солітарні метастази.

Таким чином, на сучасному етапі не існує єдиного підходу до хірургічного лікування метастатичних пухлин ГМ, суперечливе саме ставлення до доцільності його застосування за наявності численних метастазів.

Лікування рецидивів метастатичних пухлин у головному мозку

Незважаючи на широке використання найсучасніших хірургічних і консервативних методів терапії, перебіг захворювання може ускладнитись появою локальних та регіонарних рецидивів метастатичних пухлин у ГМ, що потребує здійснення повторної операції [32, 85].

За даними багатьох авторів [57, 62], рецидиви метастатичних пухлин у ГМ після хірургічного лікування виникають у 31–48% хворих.

Остаточне ставлення до повторних операцій з приводу метастатичних пухлин ГМ у провідних нейроонкологічних центрах світу сформувався тільки на початку 80-х років ХХ ст. В ранньому дослідженні [76] автори проаналізували результати повторної операції у 21 хворого з метастазами. Поліпшення неврологічного статусу відзначене у 66% хворих. Медіана виживання після повторної краніотомії становила 9 міс. Більш обнадійливі результати отримані при оцінці результатів повторної операції у 48 хворих [32]. Поліпшення неврологічного статусу спостерігали у 75% хворих. Медіана міжрецидивного періоду становила 6,7 міс, медіана виживання після повторної операції — 11,5 міс.

За даними багатьох авторів, прогнозування результатів повторного оперативного втручання має важливе значення [32, 69, 82]. За даними мультиваріантного аналізу [32] встановлено, що на показник виживання негативно впливають: наявність системного пухлинного процесу ($P=0,008$), Індекс Карнофської (ІК) менше 70 ($P=0,008$), строки появи рецидиву менше 4 міс ($P=0,008$), наявність меланоми шкіри чи раку

молочної залози ($P=0,028$), вік старше 40 років ($P=0,051$).

Більшість авторів пропонують під час визначення показань до повторної операції зважати на наступні фактори: тривалість безрецидивного періоду, локалізація рецидиву, вік та ІК хворого, поширення системного пухлинного процесу, радіочутливість пухлини [46, 54].

Променева терапія метастатичних пухлин головного мозку

Променева терапія протягом останніх 40 років відіграє одну з провідних ролей у комбінованому та консервативному лікуванні метастатичних пухлин ГМ [30, 69]. Використання тотального опромінення ГМ (whole-brain radiation therapy — WBRT) сприяло збільшенню тривалості життя хворих з 3 до 6 міс [60]. Поліпшення неврологічного статусу вдається досягти у 64–85% хворих [75]. Променева терапія найбільш ефективна за наявності дрібних метастатичних вогнищ і метастазів радіочутливих пухлин (дрібноклітинний рак легені, герміногенний рак) [70, 82]. Частота відповіді метастатичних пухлин ГМ на опромінення становить в середньому 50–70% [52, 70].

Для визначення оптимальних параметрів підведення доз і режимів фракціонування RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) проведені 2 рандомізовані дослідження [30, 34, 83]. В першому дослідженні хворі розподілені на чотири групи: хворим 1-ї групи проводили променевоу терапію в дозі 40 Гр протягом 4 тиж, 2-ї групи — 40 Гр за 3 тиж, 3-ї групи — 30 Гр за 3 тиж, 4-ї групи — 30 Гр за 2 тиж. В друге дослідження включені хворих трьох груп, у яких застосовували наступні режими променевої терапії: 40 Гр за 3 тиж, 30 Гр за 1 тиж, 20 Гр за 1 тиж. Загальна відповідь (75–80%) і медіана виживання (15–18 тиж) були співставні в усіх групах цих двох досліджень. Метастатичні пухлини ГМ стали причиною смерті 40% хворих [30].

З метою визначення ролі дози опромінення RTOG рандомізовані 309 хворих з прогностично сприятливими ознаками в дві групи. Хворим 1-ї групи призначали променевоу терапію в дозі 30 Гр за 10 фракцій, 2-ї групи — 50 Гр за 20 фракцій [50]. Медіана виживання хворих 1-ї групи становила 18 тиж, 2-ї групи — 17 тиж, що дозволило авторам зробити висновок про відсутність терапевтичної різниці обраних доз.

З метою зниження пошкоджуючого впливу опромінення на тканину ГМ і зменшення ризику виникнення нових популяцій клітин пухлини використовують метод гіперфракційної та прискорено-гіперфракційної радіотерапії, за якого призначають малі дози опромінення (1–2 Гр) з частотою до 2 разів на добу (сумарна вогнищева

доза 60–75 Гр) [8, 68]. RTOG здійснила I/II фазу дослідження з вивчення прискорено-гіперфракційної радіотерапії у хворих з поодинокими та численними метастатичними пухлинами ГМ. Хворим проводили променеву терапію в дозі 1,6 Гр двічі на день. Медіана виживання збільшилась з 4,2 міс — при сумарній дозі 48 Гр до 5,3 міс — при дозі 54,4 Гр, 4,8 міс — при дозі 60 гр, 6,4 міс — при дозі 70,4 Гр [68].

Отримавши такі обнадійливі дані, RTOG виконала III фазу рандомізованого дослідження з порівняння ефективності прискорено-гіперфракційної радіотерапії (1,6 Гр до сумарної вогнищевої дози 54,4 Гр) та стандартної променевої терапії (30 Гр протягом 10 діб) у 429 хворих з метастатичними пухлинами ГМ. В дослідження включені лише хворі з високою якістю життя (ІК 70 і більше) і обмеженим системним пухлинним процесом. За результатами дослідження не виявлено різниці тривалості життя хворих. Медіана виживання в обох групах становила 4,5 міс [58].

Таким чином, немає єдиних поглядів щодо оптимальних схем опромінення хворих з метастатичними пухлинами ГМ. Стандартні режими радіотерапії включають всі дозові діапазони. На думку більшості дослідників, вибір режиму променевої терапії залежить від тяжкості стану хворого і поширення системного пухлинного процесу. Хворим, у яких прогнозують тривале виживання, рекомендують застосовувати режими і схеми фракціонування з найменшою частотою пізніх ускладнень [34].

Повторну променеву терапію за наявності рецидивів метастатичних пухлин ГМ застосовують тільки при контрольованому стані первинної пухлини і задовільній якості життя хворих [30].

Перспективним є метод післяопераційного гомогенного опромінення всього ГМ, який, на думку більшості авторів, дозволить знищити метастатичні пухлини, що залишились на місці резекції і в інших ділянках ГМ [40]. Теоретично це повинно сприяти зменшенню частоти рецидивів, і відповідно, збільшенню показників виживання хворих. У більшості досліджень показане зменшення частоти виникнення рецидивів при проведенні післяопераційної променевої терапії [38, 73, 74], у двох з них — збільшення показників виживання хворих [73, 74].

Цікаві результати отримані в рандомізованому дослідженні ролі післяопераційної радіотерапії у хворих з поодинокими метастазами [73]. Встановлено, що у хворих, яким проведено тотальне опромінення ГМ після операції, частота рецидивів була значно меншою, ніж у хворих, яким не проводили променеву терапію після операції (відповідно 18 і 70%, $P < 0,001$). Ця зако-

номірність встановлена щодо частоти локальних (46 і 10%) і регіонарних (37 і 14%) рецидивів. Використання післяопераційної променевої терапії сприяло зменшенню ймовірності смерті хворих з неврологічних причин (з 14 до 44%), проте, не виявлено вірогідної різниці показників загального виживання хворих (48 і 43 тиж). Автори зробили висновок, що післяопераційна променева терапія сприяє значному зменшенню смертності з неврологічних причин, проте, мало впливає на показник загального виживання хворих, який в основному залежить від поширення системного пухлинного процесу.

Стереотаксична радіохірургія метастатичних пухлин головного мозку

Обнадійливі дані отримані при використанні радіохірургії, яка, за даними багатьох авторів, більш перспективна у порівнянні з загальноприйнятою зовнішньою променевою терапією. Такого висновку дійшли дослідники на основі співставлення отриманих результатів з даними літератури [26].

Методика стереотаксичної радіохірургії основана на принципі підведення високої дози зовнішнього опромінення безпосередньо до пухлини з мінімальним пошкодженням навколишніх тканин ГМ. Два найбільш відомі способи проведення стереотаксичної радіохірургії — використання апарата гамма-ніж [3] та спеціальних коліматорів на лінійних прискорювачах [6, 47].

При застосуванні цієї методики за наявності метастатичних пухлин ГМ рівень локального контролю становить 73–94%, ризик виникнення променевого некрозу — 5–10% [36, 54, 84].

Автори ретроспективно проаналізували результати лікування 96 хворих з метастатичними пухлинами ГМ [31]. Стереотаксична радіохірургія застосована у 34 хворих, у 62 — виконано відкриту операцію. Медіана виживання становила відповідно 7,5 міс та 16,4 міс. Незадовільні результати радіохірургії можна пояснити переважанням в цій групі хворих з поширеним пухлинним процесом. При застосуванні радіохірургії вірогідно значущими несприятливими чинниками під час статистичного аналізу результатів лікування хворих виявились: низька якість життя хворих (ІК менше 70), прогресуюче системне захворювання, великі розміри пухлини, субтенторіальна локалізація [36], численні метастази [47].

Відмінні від попереднього дослідження дані отримані в найбільшому за обсягом дослідженні [25], до якого були включені 248 хворих з 421 метастатичним вузлом, причому 126 з них були класифіковані як радіорезистентні (меланома,

рак нирки). Загальний одно- та дворічний локальний контроль становив відповідно 85 і 65%. Рівень локального контролю не відрізнявся для радіочутливих і радіорезистентних пухлин. Медіана виживання в усій групі хворих становила 9,4 міс, частота виникнення радіоіндукованого некрозу, що потребувало застосування кортикостероїдної терапії чи виконання повторної операції — 7%. Під час багатоваріантного статистичного аналізу вірогідно значущими ознаками поліпшення показників виживання виявились: відсутність системного захворювання ($P=0,001$), вік хворих молодше 60 років ($P=0,02$).

Радіохірургія має декілька потенціальних переваг у порівнянні з хірургією: радіохірургію можна ефективно використовувати для лікування хірургічно недосяжних чи численних метастатичних вузлів [70]; радіохірургія — неінвазивна процедура, яку можна здійснити амбулаторно [51]; радіохірургія — дешевший метод, ніж хірургія, що доведено на основі аналізу вартісної ефективності лікування (Cost Effectiveness Analysis) [56, 84]. В той же час застосування радіохірургії обмежене за наявності метастатичних вузлів діаметром понад 3 см, кістозного компоненту в пухлині, оклюзійної гідроцефалії чи виражених клінічних ознак гіпертензивного синдрому [82].

Отже, у деяких хворих з метастатичними пухлинами радіохірургія може бути застосована як основний метод лікування. Насамперед, це стосується хворих з поодинокими, невеликими, глибинно розташованими метастазами, за локалізації метастатичних вузлів у функціонально важливих зонах кори, за відсутності ознак гіпертензивного синдрому чи неврологічного дефіциту [28]. За такої ситуації радіохірургія може бути альтернативою хірургічному видаленню метастазів, а в деяких спостереженнях — навіть забезпечити при порівняно однаковій тривалості життя значно вищу його якість [28, 41, 84].

Оскільки стереотаксична радіохірургія, як і стандартна хірургія, справляє тільки локальний вплив на метастатичні вузли, залишається актуальною проблема виникнення регіонарних рецидивів. У 37% хворих, яких лікували з використанням стереотаксичного опромінення, виникли регіонарні рецидиви [62]. В зв'язку з цим знову стає актуальним питання доцільності застосування WBRT після радіохірургії.

У більшості досліджень відзначено покращання локального контролю у хворих, яким проводили тотальне опромінення ГМ на доповнення до радіохірургії, проте, у більшості цих досліджень не виявлене поліпшення показників виживання хворих [25, 48, 84].

Інтерстиціальна брахітерапія метастатичних пухлин головного мозку

Певне місце у консервативній терапії метастатичних пухлин ГМ посідає інтерстиціальне опромінення — брахітерапія. При цьому застосовують імплантовані безпосередньо у пухлину радіоактивні гранули за допомогою стереотаксичної техніки [10]. За даними кількох неконтрольованих досліджень з використанням інтерстиціальної брахітерапії медіана тривалості життя хворих становила від 9 до 18,3 міс [72].

Застосування хіміотерапії в лікуванні метастатичних пухлин головного мозку

Цитотоксична хіміотерапія є невід'ємною складовою частиною у комплексі комбінованого лікування метастатичних пухлин ГМ, оскільки основною причиною смерті хворих після операції чи радіотерапії метастазів є прогресування системного пухлинного процесу [43]. Хіміотерапія забезпечує стабілізацію пухлинного росту і, отже, більшу тривалість життя хворих [35, 43].

За наявності хіміочутливих пухлин (рак молочної залози, дрібноклітинний рак легень, рак яєчників, герміногенний рак, трофобластичні пухлини) хіміотерапію можна застосовувати як єдиний метод лікування метастатичних пухлин ГМ [53, 60].

Лікування хворих на метастатичний рак молочної залози з використанням хіміотерапії розпочате з 1970 р. Особливої уваги заслуговує найбільше за обсягом (1415 хворих) дослідження, присвячене лікуванню метастатичних пухлин молочної залози [67]. Хіміотерапія включає схему CFP (циклофосфамід, фторурацил, преднізолон) і CFPMV (CFP, метотрексат і вінкрисдин). Слід зазначити, що хворим попередньо не проводили хіміотерапію основного захворювання. У 50% хворих отримано об'єктивну відповідь (у 10% — повну, у 40% — часткову), ще у 9% — відзначено стабілізацію процесу. Медіана виживання хворих, у яких спостерігали повну відповідь, становила 10 міс, часткову відповідь — 7 міс.

Численні дослідження виконані з метою оцінки відповіді метастазів дрібноклітинного раку легень в ГМ на хіміотерапію [49, 53]. Узагальнені результати дослідження ефективності хіміотерапії у 116 хворих з метастазами дрібноклітинного раку легень в ГМ опубліковані з 1981 по 1990 р. [49]. Хіміотерапія включала цисплатин чи карбоплатин. Загальна відповідь на ці хіміотерапевтичні препарати становила 76%. На основі проведених досліджень автори зробили висновок, що рівень відповіді на хіміотерапію інтракраніальних метастазів співставний з

таким метастазів дрібноклітинного раку легень іншої локалізації.

В нейроонкології обговорюється питання про доцільність проведення хіміотерапії при метастазах хіміорезистентних пухлин — недрібноклітинного раку легень та меланоми [55].

Аналіз результатів дослідження різних режимів хіміотерапії при метастатичному ураженні ГМ у хворих з недрібноклітинним раком легень з використанням вепезиду, цисплатину чи карбоплатину свідчив, що загальний ефект (повний і частковий регрес) становив від 6 до 35%, показник виживання хворих — від 4 до 6,5 міс [11, 55].

Незважаючи на те, що дакарбазин вважають одним з найактивніших препаратів в монохіміотерапії первинної та метастатичної меланоми, цей препарат неефективний за наявності метастазів у ГМ [1]. Близьким за протипухлинною активністю до дакарбазину є похідне нітрозосечовини — фотемустин (мюстофоран), проте, через наявність в його складі носія цитотоксичних радикалів — біоізомеру аланіну, він здатний швидко проникати через гематоенцефалічний бар'єр [29]. При застосуванні мюстофорану у 153 хворих з дисемінованою меланою об'єктивна відповідь отримана у 24,2%, причому у деяких хворих досягнутий повний регрес метастазів. Ефективність мюстофорану за наявності метастазів у ГМ становила 25%, у внутрішніх органах — 19,2%, невісцеральних — 31,8% [45].

Поєднання модифікаторів біологічної відповіді і цитотоксичних препаратів, включаючи інтерферон α -2b, інтерлейкін ІЛ-2 і дакарбазин, сприяє збільшенню частоти об'єктивних відповідей у хворих з метастатичною меланою. Зважаючи на ефективність нового похідного імідазотетразину — темодалу в лікуванні первинних пухлин ГМ, доцільно використовувати його в поєднанні з цими препаратами у хворих з метастазами меланоми в ГМ. Цей підхід застосований в пілотному дослідженні [69], в якому темодал включений до складу режиму, що містив цисплатин, вінбластин, ІЛ-2 і інтерферон α -2b. У 42% хворих вдалося досягти регресу метастазів у ГМ.

Метастази інших пухлин в ГМ також відповідають на темодал. Доцільність застосування темодалу за наявності метастазів солідних пухлин (раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень) в ГМ була обґрунтована в 4 дослідженнях [37]. Вдалося досягти стабілізації процесу у 44% і часткової ремісії — у 6% хворих, яким раніше вже застосовували 1–3 режими хіміотерапії і курс променевої терапії.

Ще більш обнадійливі результати отримані в рандомізованому дослідженні ефективності й безпеки поєданого застосування темодалу

з променевою терапією у 45 хворих з метастазами раку легень (недрібноклітинний рак — у 31 спостереженні, дрібноклітинний рак — у 9) і молочної залози (у 5) в ГМ [23]. Темодал застосовували в дозі 75 мг/м² протягом 7 діб у поєднанні з променевою терапією. Хворим контрольної групи проводили лише променево терапію. Загальна ефективність комбінованої хіміопроменевої терапії була на 30% вище, ніж променевої терапії (відповідно 96 і 66%), причому у 38% хворих була досягнута повна ремісія (в контрольній групі — у 33%, $P=0,017$).

У II фазі дослідження ефективності темодалу у 41 хворого з рецидивами метастазів у ГМ [24] загальної відповіді (часткового регресу і стабілізації) вдалося досягти у 41% з них.

Підсумовуючи наведені дані літератури, можна дійти висновку, що, незважаючи на багаторічний досвід лікування метастатичних пухлин ГМ, його результати не задовольняють клініцистів, і багато питань недостатньо вивчені.

Так, не визначено прогностичну цінність різних поєдань таких чинників, як вік, гістоструктура та локалізація первинної пухлини, кількість метастатичних пухлин в ГМ, тривалість захворювання, стан хворого та системного пухлинного процесу, за результатами обчислення суми прогностично несприятливих і сприятливих показників. Не розроблений алгоритм диференційованого лікування метастатичних пухлин ГМ залежно від їх кількості, вихідного стану хворого, поширення первинної пухлини за результатами обчислення суми прогностично несприятливих і сприятливих чинників.

Відсутність цих даних ускладнює опрацювання єдиної тактики лікування метастатичних пухлин ГМ та прогнозування його результатів, що свідчить про необхідність подальшої розробки цієї проблеми з використанням методів клініко-статистичного аналізу.

Список літератури

1. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Клиническая оценка эффективности современных режимов химиотерапии первой, второй и третьей линии у больных с диссеминированной меланомой кожи // Вопр. онкологии. — 2001. — Т.47, №4. — С.428–435.
2. Войнарович А.О. Метастатическое поражение мозга при мелкоклеточном раке легкого // Вопр. онкологии. — 1989. — №2. — С.199–203.
3. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Куликов В.Д. “Гамма-нож” в нейрохирургии // Бюл. Укр. Асс. нейрохирургов. — 1997. — №3. — С.17–20.
4. Зорин Н.А., Сирко А.Г. Результаты хирургического лечения метастатических опухолей головного мозга // Укр. нейрохирург. журн. — 2003. — №3. — С.17–22.

5. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. — К.: Наук. думка, 1997. — 235 с.
6. Князева О.Б., Удагова Т.В., Скоморохова Т.В. та інш. Впровадження нової технології променевого лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку на лінійному прискорювачі "Меватрон КД 2" // Укр. радіол. журн. — 2003. — №2. — С.193-194.
7. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. — М.: Триада-Х, 2002. — 136 с.
8. Лазарь Д.А. Гиперфракционированная лучевая терапия злокачественных опухолей головного мозга // Матеріали III з'їзду нейрохірургів України. — К., 2003. — С.119-121.
9. Лахтева С.В. Иммуногистохимическое изучение и клинко-морфологический анализ метастатических опухолей головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук — М., 1997. — 22 с.
10. Лещинский В.Г., Шершевер А.С., Гвоздев П.Б. и др. Стереотаксическая брахитерапия опухолей головного мозга // Тез. докл. III съезда нейрохирургов России. — СПб, 2002. — С.122.
11. Михина З.П., Бычков М.Б., Насхлеташвили Д.Р. Комплексное лечение метастазов рака легкого в головной мозг // Новое в терапии рака легкого. — М., 2003. — 158 с.
12. Могила В.В. Клиника, диагностика и лечение метастатических меланом головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1979. — 21 с.
13. Могила В.В. Меланомы головного мозга. — Симферополь, 2003. — 156 с.
14. Педаченко Г.А., Могила В.В. Метастатические меланомы головного мозга // Нейрохирургия. — 1991. — №24. — С.78-81.
15. Ровенский Ю.В. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. — 1998. — Т.63, Вып.9. — С.1204-1221.
16. Розуменко В.Д. Диагностика и хирургическое лечение опухолей теменных долей головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1980. — 19 с.
17. Розуменко В.Д. Лазерно-микрохирургические операции при внутричерепных опухолях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1990. — 41 с.
18. Розуменко В.Д. Эпидемиология опухолей головного мозга: статистические факторы // Укр. нейрохірург. журн. — 2002. — №3. — С.47-48.
19. Ромоданов А.П., Зозуля Ю.А., Соснов Ю.Д. Метастатические опухоли головного мозга. — К.: Здоров'я, 1973. — 193 с.
20. Сафаров Б.И., Маслов Л.Н., Улитин А.Ю. и др. Множественные интракраниальные метастазы // Укр. нейрохірург. журн. — 2002. — №3. — С.81-82.
21. Соснов Ю.Д. Клиника, диагностика и лечение метастазов рака в головной мозг: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1967. — 16 с.
22. Хоменко О.В. Интраопераційна лазерна термодеструкція внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 19 с.
23. Abrey L.E., Christodoulou C. Temozolomide for treating brain metastases // *Seminars Oncol.* — 2001. — V.28, N4. — P.34-42.
24. Abrey L.E., Olson J.D., Raizer J.J. et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases // *J. Neurooncol.* — 2001. — V.53, N3. — P.259-265.
25. Alexander E. II., Moriarty T.M., Davis R.B. et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1995. — V.87. — P.34-49.
26. Anderson D., Flynn K. Stereotactic radiosurgery for metastases to the brain: a systematic review of published studies of effectiveness // *Technology Assesment Program, report №7. — Management Decision and Research Center, 1997. — P.17.*
27. Angazzi S, Pampallona S, Pica A, Vernet O. Brain metastasis from undiagnosed primary tumor: prognostic implications // *Book of abstracts 12-th World Congress of Neurosurgery (September, 16-20). — Sydney, Australia, 2001. — P.299.*
28. Auchter R.M., Lamond J.P., Alexander E. et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — V.35, N1. — P.27-35.
29. Benhammouda A., Auclers A., Coettic D. et al. Chimiotherapie et immunotherapie des melanomes malins metastatiques // *Presse Med.* — 1996. — V.25. — P.1690-1697.
30. Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases // *Oncology.* — 1995. — V.9, N11. — P.1205-1219.
31. Bindal A.K., Bindal R.K., Hess K.R. et al. Surgery vs radiosurgery in the treatment of brain metastasis // *J. Neurosurg.* — 1996. — V.84. — P.748-754.
32. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E. et al. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors // *J. Neurosurg.* — 1995. — V.83. — P.600-604.
33. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E. et al. Surgical treatment of multiple brain metastases // *J. Neurosurg.* — 1993. — V.79. — P.210-216.
34. Borgelt B., Gelber R., Kramer S. et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1980. — V.6. — P.1-9.
35. Buckner J.C. The role of chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors // *Cancer Metastasis Rev.* — 1991. — V.10. — P.335-341.
36. Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J. et al. Patient selection criteria for the treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery // *J. Neurooncol.* — 1998. — V.40. — P.73-86.
37. Christodoulou C., Bafaloukos D., Kosmidis P. et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases // *Ann. Oncol.* — 2001. — V.12, N2. — P.249-254.
38. DeAngelis L.M., Mandell L.R., Thaler H.T. et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases // *Neurosurgery.* — 1989. — V.24. — P.798-805.
39. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T. et al. Distribution of brain metastases // *Arch. Neurol.* — 1988. — V.45. — P.741-744.
40. Dosoretz D.E., Blitzer P.H., Russell A.H. et al. Management of solitary metastasis to the brain: The

- role of elective brain irradiation following complete surgical resection // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1980. — V.6. — P.1727-1730.
41. Flickinger J.C., Lunsford L.D., Somaza S. et al. Radiosurgery: Its role in brain metastasis management // *Neurosurg. Clin. N. Amer.* — 1996. — V.7, N3 — P.497-504.
 42. Galicich J.H., French L.A., Melby J.C. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema associated with brain tumors // *Lancet.* — 1961. — V.81. — P.46-53.
 43. Grossi F., Sclaro T., Tixi L. et al. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small-cell lung cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2001. — V.37, N1. — P.61-67.
 44. Hazuka M.B., Burlison W., Stroud D.N. et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — V.11. — P.369-373.
 45. Jacquillat G. Final report of the french multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases // *Cancer.* — 1990. — V.66, N9. — P.1873-1878.
 46. Johnson J.D., Young B. Demographics of brain metastasis // *Neurosurg. Clin. N. Amer.* — 1996. — V.7. — P.337-344.
 47. Joseph J., Adler J.R., Cox R.S. et al. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: The influence of number of lesions on survival // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — V.14. — P.1085-1092.
 48. Kihlstrom L., Karlsson B., Lindquist C. Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* — 1993. — V.61. — P.45-50.
 49. Kristensen C.A., Kristjansen P.G., Hansen H.H. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: A review // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — V.10. — P.1498-1502.
 50. Kurtz J.M., Gelber R., Brady L.W. et al. The palliation of brain metastases in a favourable patient population: A randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981. — V.7. — P.891-895.
 51. Lang F.F., Sawaya R. Current controversies in the surgical management of cerebral metastases // *Perspect. Neurol. Surg.* — 1997. — V.7. — P.55-70.
 52. Lang F.F., Wildrick D.M., Sawaya R. Metastatic brain tumors // *Neuro-Oncology.* — N. Y.: Thieme, 2000. — P.329-337.
 53. Lesser G.J. Chemotherapy of cerebral metastases from solid tumors // *Neurosurg. Clin. N. Amer.* — 1996. — V.7. — P.527-536.
 54. Loeffler J.S., Patchell R.A., Sawaya R. Metastatic brain cancer // V.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* — Philadelphia: J.P. Lippincott, 1997. — P. 2523.
 55. Malacarne P., Santini A., Maestri A. Response of brain metastases from lung cancer to systemic chemotherapy with carboplatin and etoposide // *Oncology.* — 1996. — V.53. — P.210-213.
 56. Mehta M., Noyes W., Craig B. et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs resection for single-brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — V.39. — P.445-454.
 57. Mintz A.P., Kestle J., Rathbone M.P. et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single brain metastasis // *Cancer.* — 1996. — V.78. — P.1470-1476.
 58. Murray K.J., Scott C., Greenberg H.M. et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation vs standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — V.39. — P.571-574.
 59. Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — V.29. — P.711-717.
 60. Patchell R.A. Brain metastases // *Handbook of Neurology.* — 1997. — V.25. — P.135-149.
 61. Patchell R.A. Brain metastases // *Neurol. Clin.* — 1991. — V.9. — P.817-824.
 62. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // *J.A.M.A.* — 1998. — V.17. — P.1485-1489.
 63. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *New Engl. J. Med.* — 1990. — V.322. — P.494-500.
 64. Posner J.B. Diagnosis and treatment of metastases to the brain // *Clin. Bull.* — 1974. — V.4, N 2. — P.47-57.
 65. Posner J.B. Management of brain metastases // *Rev. Neurol.* — 1992. — V.148. — P.477-487.
 66. Price J.T., Bonovich M.T., Kohn E.C. The biochemistry of cancer dissemination // *Clin. Rev. Biochem. Molec. Biol.* — 1997. — V.32, N13. — P.175-253.
 67. Rosner D., Nemoto T., Lane W.W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma // *Cancer.* — 1986. — V.58. — P.832-839.
 68. Sause W., Scott C., Krisch R. et al. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — V.26. — P.653-657.
 69. Sawaya R. Consideration in the diagnosis and management of brain metastases // *Oncology.* — 2001. — V.15. — P.1144-1165.
 70. Sawaya R., Bindal R.K. Metastatic brain tumors // *Brain Tumors.* — Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2000. — P.3-30.
 71. Sawaya R., Ligon B.L., Bindal R.K. et al. Surgical treatment of metastatic brain tumors // *J. Neurooncol.* — 1996. — V.27. — P.269-277.
 72. Schulder M., Black P.M., Shrieve D.C. et al. Permanent low-activity iodine-125 implants for cerebral metastases // *J. Neurooncol.* — 1997. — V.33. — P.213-221.
 73. Skibber J.M., Soong S., Austin L. et al. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients // *Ann. Surg. Oncol.* — 1996. — V.3. — P.118-123.
 74. Smalley S.R., Schray M., Laws E.R. et al. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary

- brain metastasis: Association with pattern of failure and survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — V.13. — P.1611–1616.
75. Sneed P.K., Larson D.A., Wara W.M. Radiotherapy for cerebral metastases // *Neurosurg. Clin. N. Amer.* — 1996. — V.7. — P.505–516.
76. Sundaresan N., Sachdev V., DiGiacinto G. Reoperation for brain metastases // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V.6. — P.1625–1629.
77. Takakura K., Sano K., Hojo S. et al. Metastatic tumors of the central nervous system. — Tokyo: Igaku-Shoin, 1982. — P.5–137.
78. Vecht C.J., Haaxma-Reiche E.M., Noordijk G.W. et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? // *Ann. Neurol.* — 1993. — P.583–590.
79. Vecht C.J., Hovestadt A., Verbiest H.C. et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: A randomized study of doses of 4, 8, and 16 mgs per day // *Neurology.* — 1994. — V.44. — P.675–680.
80. Weissman D.E. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V.6, N3. — P.543–551.
81. Wen P.Y., Loeffler J.S. Brain metastases // *Curr. Treat. Options Oncol.* — 2000. — V.1, N5. — P.447–458.
82. Wen P.Y., Loeffler J.S. Management of brain metastases // *Oncology.* — 1999. — V.13, N7. — P.941–961.
83. Vermeulen S.S. Whole brain radiotherapy in the treatment of metastatic brain tumors // *Seminars Surg. Oncol.* — 1998. — V.14. — P.64–69.
84. Young R.F. Radiosurgery for the treatment of brain metastases // *Seminars Surg. Oncol.* — 1998. — V.14. — P.70–78.
85. Zorin N.A., Sirko A.G. Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study // 12th Europ. Congr. of Neurosurgery. Resumos / Posters. — Lisboa; Portugal, 2003. — P.186.

**Лечение метастатических опухолей
головного мозга и прогнозирование его
результатов**

Зорин Н.А., Сирко А.Г.

Лечение больных с метастатическими опухолями головного мозга — одна из наиболее сложных проблем нейроонкологии. Представлены современные сведения, посвященные основным методам лечения и прогнозированию их эффективности при метастатических опухолях головного мозга. Особое внимание уделено анализу результатов проспективных рандомизированных исследований.

**The treatment of the metastatic brain tumors
and prognosis of the results**

Zorin N.A., Sirko A.G.

The treatment of patients with metastatic brain tumors is one of the most difficult problems of neurooncology. The modern data devoted to the basic methods of treatment and prognosing of their efficiency in metastatic brain tumors are submitted. The special attention is given to the analysis of the prospective randomized trials results.