

DOI 10.34883/PI.2021.9.4.021
УДК 616-006.6/-08-031.81

Короткевич П.Е.¹, Пивоварчик С.Н.¹, Фиалко А.Н.¹, Быданов О.И.²

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Korotkevich P.¹, Pivovarchik S.¹, Fialko A.¹, Bydanov O.²

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с метастатическим поражением головного мозга

Results of Treatment of Patients with Non-Small Cell
Lung Cancer with Metastatic Brain Lesions

Резюме

Введение. Головной мозг (ГМ) является одной из наиболее частых областей для метастазирования при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Наличие метастазов в ГМ сопряжено с неблагоприятным прогнозом, являясь жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленного принятия решения о тактике лечения.

Цель. Изучение результатов лечения пациентов с НМРЛ с метастатическим поражением ГМ.

Материалы и методы. Это ретроспективное исследование, включающее 111 последовательных случаев морфологически верифицированного НМРЛ с метастатическим поражением ГМ за период с 2018 по 2020 г. Проанализированы результаты лечения в 2 группах пациентов: 1 – с первичным метастатическим поражением ГМ (n=46); 2 – с прогрессированием в ГМ после ранее проведенного лечения (n=65).

Результаты. В первой группе одноступенчатая общая выживаемость составила 22±6%, медиана общей выживаемости – 4 месяца. Данные мультивариантного анализа свидетельствуют о том, что наличие множественных метастазов в ГМ и отсутствие локального лечения в 6,75 раза увеличивают риск смерти (p=0,0001). Наличие экстракраниальных метастазов негативно сказывается на прогнозе, в 2,18 раза увеличивая риск смерти пациентов с метастатическим поражением ГМ (p=0,0294).

Во второй группе медиана времени до прогрессирования в ГМ составила 1,08 года. Риск прогрессирования в ГМ был достоверно выше у пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком легкого, получивших паллиативное лечение (p=0,0012). Медиана общей выживаемости после появления метастазов в ГМ составила 6 месяцев. Группа пациентов, получившая радикальное лечение по поводу метастазов в ГМ, характеризовалась лучшими показателями выживаемости (p=0,0173). Половина пациентов, получающих таргетную терапию, пережили 1 год.

Выводы:

1. Учитывая высокую частоту метастатического поражения ГМ при НМРЛ целесообразно обследование ГМ у всех пациентов, подлежащих радикальному лечению, за исключением I-A стадии.
2. Так как продолжительность жизни пациентов в первую очередь определяется метастатическим поражением ГМ, а облучение всего мозга характеризуется низкой эффективностью, всегда следует рассматривать возможность радикального лечения (хирургическое удаление, радиохирургия и их комбинация) даже у пациентов с наличием экстракраниальных метастазов.
3. У пациентов с метастатической аденокарциномой легкого, в том числе с поражением ГМ, необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование опухолей. При выявлении активирующих мутаций рассматривать вопрос о назначении таргетной терапии, так как на сегодняшний день в арсенале онкологов имеются препараты, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер и характеризующиеся высокой эффективностью при метастатическом поражении ГМ даже без локального лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, метастазы в головном мозгу, выживаемость, факторы прогноза.

Abstract

Introduction. The brain is one of the most common areas for metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). The presence of metastases in the brain is associated with a poor prognosis, being a life-threatening condition that requires an immediate decision on treatment tactics.

The purpose of our study was to study the results of treatment of patients with NSCLC with metastatic brain lesions, depending on prognostic factors.

Materials and methods. This is a retrospective study that included 111 consecutive cases of morphologically verified NSCLC living in the Minsk region with diagnosed metastatic brain lesions for the period from 2018 to 2020. The results of treatment in 2 groups of patients were analyzed: 1 – with primary metastatic brain lesion (n=46); 2 – with progression to the brain after previous treatment (n=65).

Results. In the first group, the one-year overall survival rate was $22\pm 6\%$, the median overall survival rate was 4 months. Multivariate analysis data indicate that the presence of multiple brain metastases and the absence of local treatment increase the risk of death by 6.75 times ($p=0.0001$). The presence of extracranial metastases negatively affects the prognosis by a 2.18-fold increase in the risk of death in patients with metastatic brain lesions ($p=0.0294$).

In the second group, the median time to progression to the brain was 1.08 years. The risk of progression to the brain was significantly higher in patients with locally advanced and metastatic lung cancer who received palliative treatment ($p=0.0012$). The median overall survival after the onset of brain metastases was 6 months. The group of patients who received conditionally radical treatment was characterized by the best survival rates ($p=0.0173$). Half of the patients receiving targeted therapy survived 1 year.

Conclusions:

1. Given the high incidence of metastatic brain lesions in NSCLC, it is advisable to examine the brain in all patients subject to radical treatment, with the exception of stage IA.
2. Since the life expectancy of patients is primarily determined by metastatic brain lesions, and irradiation of the whole brain is characterized by low efficiency, the possibility of radical treatment (surgical removal, radiosurgery, and their combination) should always be considered, even in patients with extracranial metastases.
3. In patients with metastatic adenocarcinoma of the lung, including those with brain damage, it is necessary to conduct a molecular genetic study of the tumor. When detecting activating

mutations, consider the appointment of targeted therapy, since today in the arsenal of oncologists there are drugs that penetrate well through the blood-brain barrier and are characterized by high efficiency in metastatic brain lesions even without local treatment.

Keywords: non-small cell lung cancer, brain metastases, surveillance, prognostic factors.

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается основной причиной смерти среди онкологических пациентов, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80% всех случаев заболевания [1]. У 10–20% пациентов метастазы в головном мозгу (ГМ) выявляются при первичном установлении диагноза, у 25–50% – в результате прогрессирования опухолевого процесса [2]. Выживаемость пациентов с НМРЛ после появления метастазов в ГМ составляет 2–6 месяцев [3, 4]. Варианты лечения метастазов ГМ включают хирургию, стереотаксическую радиохимию (СРХ), фракционную стереотаксическую лучевую терапию, лучевую терапию на весь ГМ, системное лечение (таргетная терапия, иммунотерапия, химиотерапия) и поддерживающую терапию [5]. Выбор лечения определяется количеством и размером метастазов, контролем экстракраниальных опухолевых очагов, общесоматическим состоянием пациента и биологией опухоли [6].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили наблюдения за 111 пациентами с морфологически верифицированным НМРЛ с метастатическим поражением ГМ в период с 2018 по 2020 г., проживающими в Минской области на момент установления диагноза. В исследование включались пациенты как с первичным метастатическим поражением ГМ ($n=46$, 41,4%), так и с прогрессированием в ГМ, после ранее проведенного лечения ($n=65$, 58,6%). Сбор данных завершен 01.06.2021 г. Сведения о клинических наблюдениях были получены в результате изучения медицинских карт амбулаторного больного и данных канцер-регистра Республики Беларусь.

Основными оцениваемыми показателями результатов лечения выбраны общая и безрецидивная выживаемость. В работе использованы стандартные методы вариационной статистики. Монофакторный анализ включал исследование корреляционных связей количественных и качественных показателей (корреляционный коэффициент Спирмена). Оценка выживаемости включала расчеты по методу Kaplan – Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием log-rank-теста. Для прогнозирования риска смерти использован многофакторный анализ показателей, который проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Показатели, проявившие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в предварительную модель многофакторного анализа как предикторы. Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$. Все вычисления выполнены в пакете R, версия R 3.1.1, 2015.

Характеристика пациентов с первичным метастатическим поражением ГМ

В группе пациентов с исходным метастатическим поражением ГМ (n=46) средний возраст составил 61,5 года (min=45,6; max=80,9). Преобладали мужчины в соотношении 10,5 : 1. В морфологической структуре преобладала аденокарцинома (n=28; 60,9%). Реже встречался плоскоклеточный рак (n=15; 32,6%). В одном случае установлен крупноклеточный рак, и в 2 наблюдениях имел место НМРЛ без дополнительных уточнений. Молекулярно-генетическое исследование опухоли проведено лишь у 2 пациентов. Драйверных мутаций выявлено не было. На момент установления диагноза у 26 пациентов (56,5%) имелись экстракраниальные метастазы. У 41 пациента (89,1%) диагностировано поражение регионарных лимфатических узлов: N1 – в 6 (13,0%), N2 – в 21 (45,7%), N3 – в 14 (30,4%) наблюдениях (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика пациентов с исходным метастатическим поражением ГМ (n=46)

Table 1 Characteristics of patients with an initial metastatic lesion of brain (n=46)		
Прогностический фактор	n	%
Пол		
Мужской	42	91,3
Женский	4	8,7
Стадия (TNM 8th edition)		
IVA	7	15,2
IVB	39	84,8
Морфологический вариант		
Аденокарцинома	28	60,9
Плоскоклеточный рак	15	32,6
Крупноклеточный рак	1	2,2
Немелкоклеточный рак неуточненный	2	4,3
Наличие экстракраниальных метастазов		
Да	26	56,5
Нет	20	43,5
Поражение регионарных лимфатических узлов		
N0	4	8,7
N1	6	13,0
N2	21	45,7
N3	14	30,4
Nx	1	2,2

Таблица 2
Варианты лечения в зависимости от количества метастазов в ГМ у пациентов с первичным метастатическим поражением ГМ

Table 2 Treatment options depending on number of metastases in patients with an initial metastatic brain lesion				
Количество метастазов	1	2–5	>5	Всего
Лечение				
Радикальное	7	9	0	16 (34,8%)
Паллиативное	5	2	8	15 (32,6%)
Симптоматическое	1	1	13	15 (32,6%)
Всего	13 (28,3%)	12 (26,0%)	21 (45,7%)	46 (100%)



В зависимости от количества метастазов в ГМ пациенты были разделены на 3 группы: с одиночным метастазом ($n=13$, 28,3%), с олигометастазами (от 2 до 5) ($n=12$, 26,0%), с множественными метастазами ($n=21$, 45,7%). Варианты лечения в зависимости от количества метастазов в ГМ представлены в табл. 2.

Результаты лечения пациентов с исходным метастатическим поражением ГМ

На момент окончания исследования умерли 40 пациентов (87,0%). Во всех случаях причиной смерти явилось прогрессирование опухолевого процесса. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила $22\pm 6\%$, медиана общей выживаемости – 0,334 года (рис. 1).

При моновариантном анализе не продемонстрировали статистическую значимость такие факторы прогноза, как морфологический вариант опухоли ($p=0,4343$), стадия опухолевого процесса IVA/IVB ($p=0,2768$) и поражение регионарных лимфатических узлов N0–1/N2–3 ($p=0,082$).

Результаты лечения были достоверно хуже у пациентов с наличием экстракраниальных метастазов ($p=0,0017$) и при множественных метастазах в ГМ ($p=0,0003$) (рис. 2, 3).

Специальное противоопухолевое лечение проведено у 67,4% пациентов: из них у 51,6% – радикальное, у 48,4% – паллиативное. У 32,6% пациентов проводилась лишь симптоматическая терапия.

Наилучшие показатели выживаемости достигнуты у пациентов с радикальным лечением метастазов в ГМ (хирургия, СРХ и их комбинация). Одногодичная выживаемость в данной группе составила $49\pm 11\%$ (рис. 4).

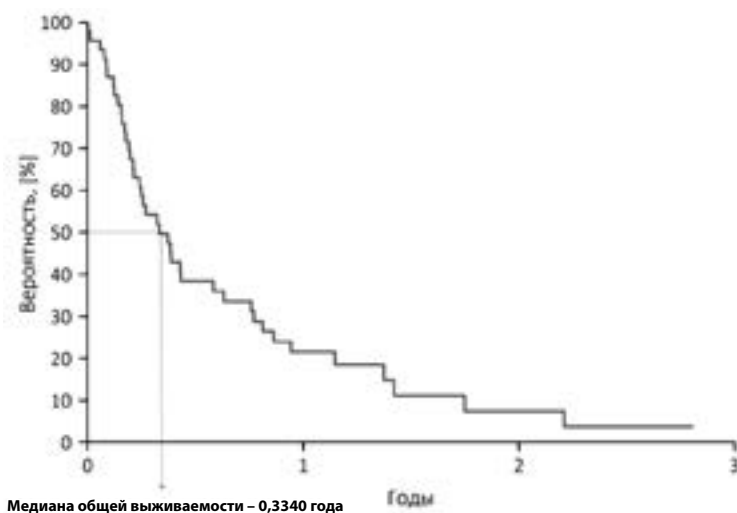


Рис. 1. ОВ у пациентов с исходным метастатическим поражением ГМ

Fig. 1. OS in patients with an initial metastatic brain lesion

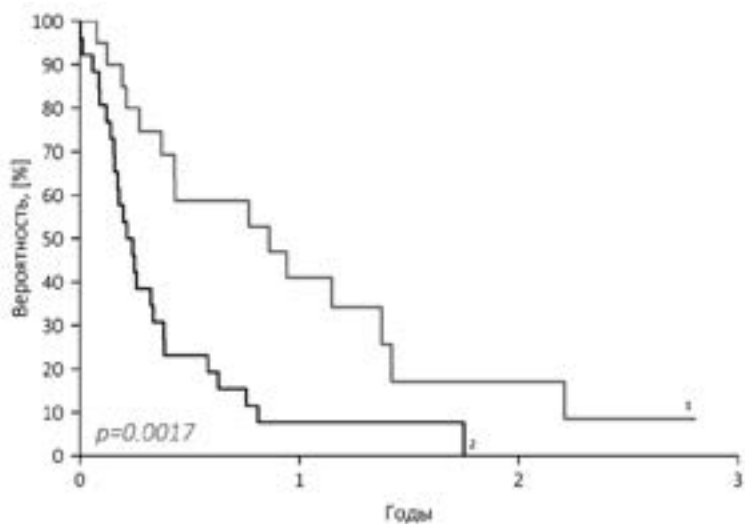


Рис. 2. Результаты лечения (ОВ) в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов: 1 – пациенты без экстракраниальных метастазов (n=20); 2 – пациенты с экстракраниальными метастазами (n=26)

Fig. 2. Results of treatment (OS) depending on the presence of extracranial metastases: 1 – patients without extracranial metastases (n=20); 2 – patients with extracranial metastases (n=26)

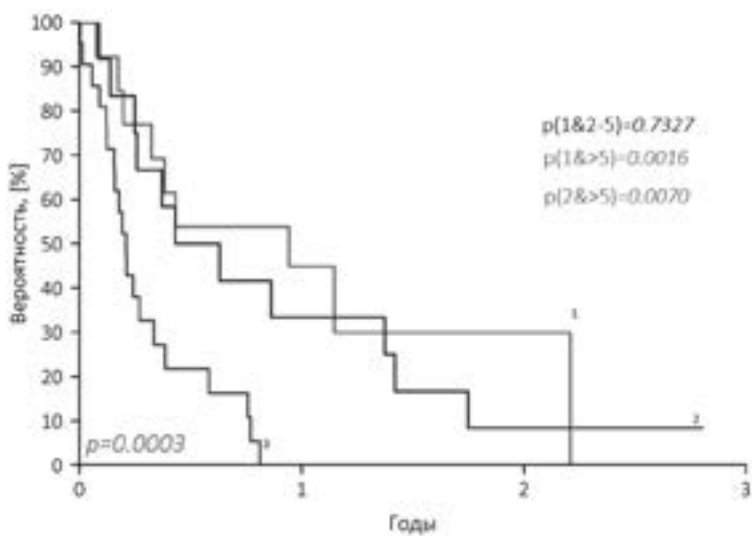


Рис. 3. Результаты лечения (ОВ) в зависимости от количества метастазов в ГМ: 1 – пациенты с солитарным метастазом (n=13); 2 – пациенты с 2–5 метастазами (n=12); 3 – пациенты с множественными метастазами (n=21)

Fig. 3. Treatment outcomes (OS) depending on number of metastases: 1 – patients with solitary metastasis (n=13); 2 – patients with 2–5 metastases (n=12); 3 – patients with multiple metastases (n=21)

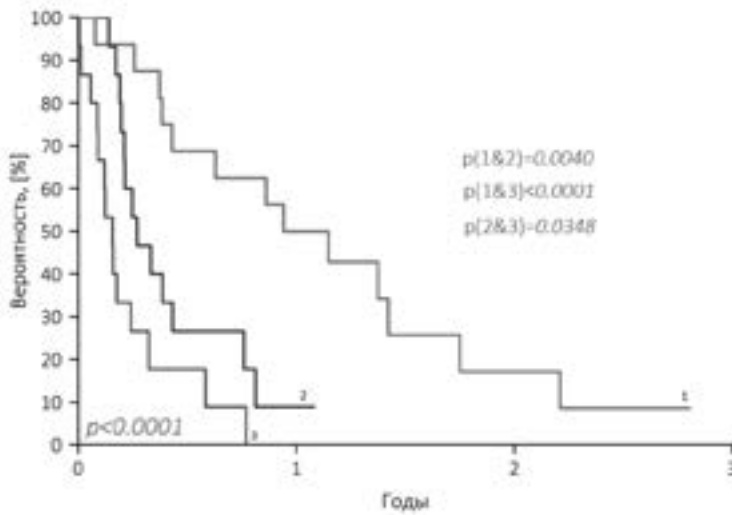


Рис. 4. Результаты лечения (ОВ) в зависимости от характера лечения метастазов в ГМ: 1 – пациенты, получившие радикальное лечение (n=16); 2 – пациенты, получившие паллиативное лечение (n=15); 3 – пациенты, получившие симптоматическое лечение (n=15)

Fig. 4. Results of treatment (OS), depending on the nature of treatment of metastases in the brain: 1 – patients who received radical treatment; 2 – patients who received palliative care; 3 – patients who received symptomatic treatment

Факторы прогноза, продемонстрировавшие статистическую значимость при моновариантном анализе, включены в модель пропорциональных рисков Кокса (табл. 3).

Данные мультивариантного анализа свидетельствуют о том, что наличие множественных метастазов в ГМ и отсутствие локального лечения в 6,75 раза увеличивают риск смерти ($p=0,0001$). Проведение паллиативного лечения, то есть по сути облучения всего мозга, в 3 раза увеличивает риск смерти в сравнении с радикальным подходом ($p=0,0219$). Наличие экстракраниальных метастазов негативно сказывается на прогнозе, в 2,18 раза увеличивая риск смерти пациентов с метастатическим поражением ГМ ($p=0,0294$).

Таблица 3
Риск смерти у пациентов с метастатическим поражением ГМ

Table 3
The risk of death in patients with metastatic lesions of brain

Признак	RR	95% CI	p
Экстракраниальные метастазы	2,18	1,08–4,41	0,0294
Множественные метастазы	6,75	2,52–18,07	0,0001
Паллиативное лечение	3,01	1,17–7,74	0,0219
Симптоматическое лечение	6,75	2,52–18,07	0,0001

Характеристика пациентов с прогрессированием в ГМ после ранее проведенного лечения

Группа пациентов (n=65) с прогрессированием в ГМ после ранее проведенного лечения была очень гетерогенна. Основными задачами были определение времени до прогрессирования в ГМ в зависимости от прогностических факторов, а также анализ результатов лечения пациентов после диагностирования метастатического поражения ГМ.

Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 59,1 года (min=22,5; max=76,6). Соотношение мужчины : женщины составило 4 : 1. Преобладали пациенты с местнораспространенным и метастатическим НМРЛ. На их долю пришлось 72,3% случаев. У 38 пациентов (58,5%) морфологически верифицирована аденокарцинома, у 23 (35,4%) – плоскоклеточный рак. 52,3% пациентов получили первичное радикальное лечение (табл. 4).

При прогрессировании одиночный метастаз в ГМ выявлен у 20 (30,8%) пациентов, от 2 до 5 метастазов – у 15 (23,1%) и множественные метастазы диагностированы у 30 (46,2%) пациентов. Варианты лечения в зависимости от количества метастазов в ГМ представлены в табл. 5.

Таблица 4
Характеристика пациентов с прогрессированием в ГМ (n=65)

Table 4 Characteristics of patients with progression to brain (n=65)		
Прогностический фактор	n	%
Пол		
Мужской	52	80,0
Женский	13	20,0
Стадия (TNM 8th edition)		
I	12	18,5
II	6	9,2
IIIA	18	27,7
IIIB–IIIC	7	10,8
IV	22	33,8
Морфологический вариант		
Аденокарцинома	38	58,5
Плоскоклеточный рак	23	35,4
Немелкоклеточный рак неуточненный	4	6,2
Лечение до прогрессирования в ГМ		
Радикальное	34	52,3
Паллиативное	31	47,7

Таблица 5
Варианты лечения в зависимости от количества метастазов в ГМ у пациентов с прогрессированием в ГМ

Table 5 Treatment options depending on number of metastases in patients with progression in the brain				
Количество метастазов \ Лечение	1	2–5	>5	Всего
Радикальное	14	5	0	19 (29,2%)
Паллиативное	3	6	24	33 (50,8%)
Симптоматическое	3	4	6	13 (20,0%)
Всего	20 (30,8%)	15 (23,1%)	30 (46,2%)	65 (100%)



Результаты лечения пациентов с прогрессированием в ГМ после ранее проведенного лечения

Медиана времени до прогрессирования составила 1,08 года (min=0,06 года, max=5,91 года) (рис. 5).

На безрецидивную выживаемость (до появления метастазов в ГМ) достоверное влияние оказывали характер проведенного лечения ($p=0,0012$) и распространенность опухолевого процесса (рис. 6). Морфологический вариант опухоли статистически значимого влияния на время появления метастазов в ГМ не оказывал ($p=0,6889$).

После развития прогрессирования в ГМ медиана общей выживаемости составила 0,49 года (рис. 7). На момент окончания исследования умер 51 пациент (78,5%).

На продолжительность жизни не оказывали достоверного влияния морфологический вариант опухоли ($p=0,1096$) и количество метастазов в ГМ ($p=0,0586$). Наилучшие показатели выживаемости достигнуты в группе радикально пролеченных пациентов (рис. 8).

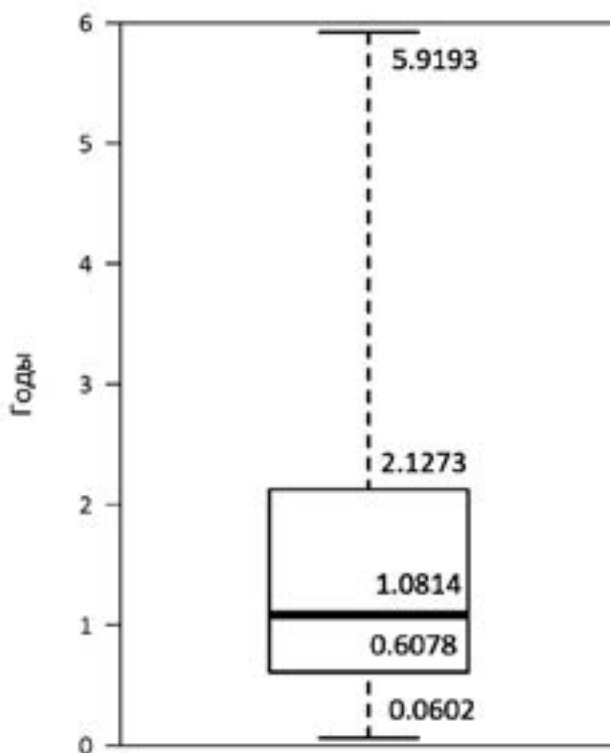


Рис. 5. Время до прогрессирования в ГМ после ранее проведенного лечения

Fig. 5. Time to progression in the brain after previous treatment

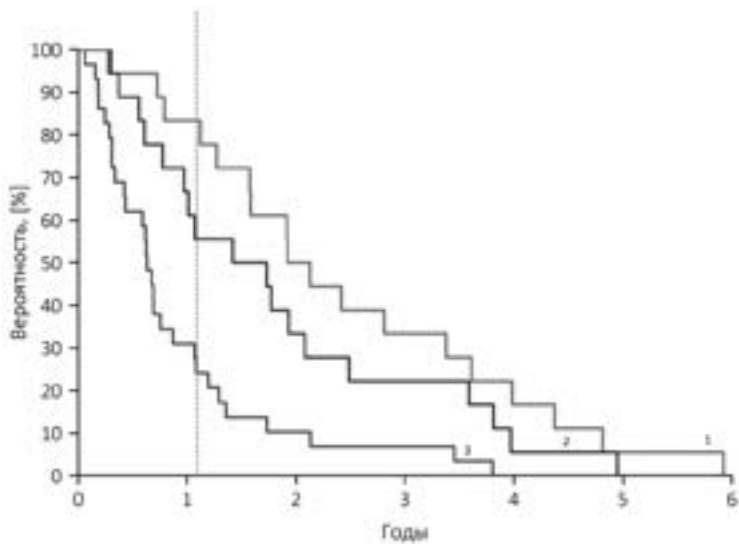


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость (до появления метастазов в ГМ) в зависимости от распространенности опухолевого процесса: 1 – I–II стадия (n=18); 2 – IIIA стадия (n=18); 3 – IIIB–IV стадия (n=29)

Fig. 6. Disease-free survival (before the appearance of metastases in the brain), depending on the prevalence of the tumor process: 1 – I–II stage (n=18); 2 – stage IIIA (n=18); 3 – IIIB–IV stage (n=29)

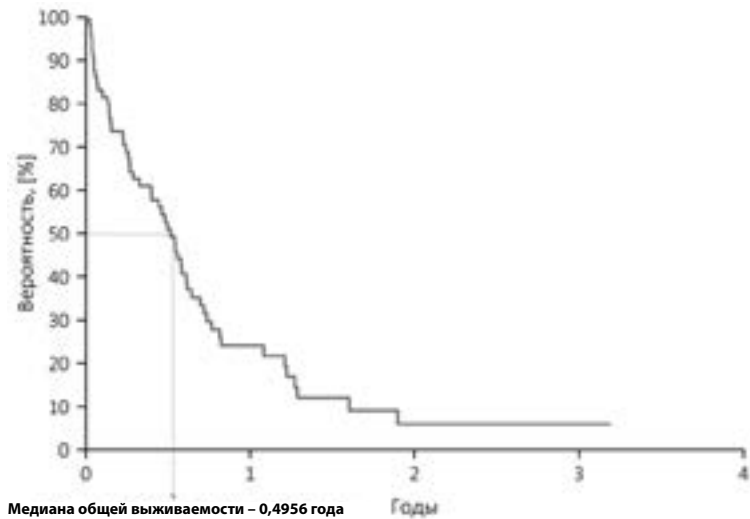


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением головного мозга после ранее проведенного лечения

Fig. 7. Overall survival of patients with metastatic brain lesions after previous treatment

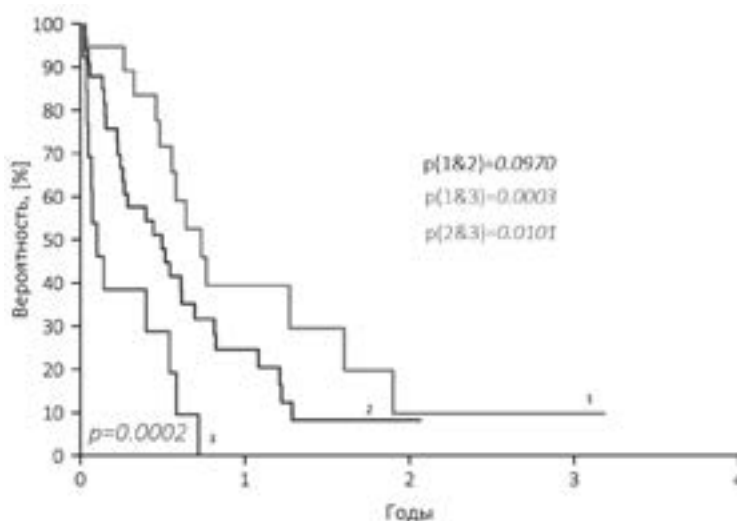


Рис. 8. ОВ пациентов с прогрессированием в ГМ в зависимости от характера лечения: 1 – пациенты, получившие радикальное лечение (n=19); 2 – пациенты, получившие паллиативное лечение (n=33); 3 – пациенты, получившие симптоматическое лечение (n=13)

Fig. 8. OS of patients with progression in the brain, depending on the nature of treatment: 1 – patients who received radical treatment (n=19); 2 – patients who received palliative treatment (n=33); 3 – patients who received symptomatic treatment (n=13)

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 11 пациентов (28,9% аденокарцином). Драйверные мутации выявлены у 5 пациентов: мутация EGFR в 3, реаранжировка ALK в 2 наблюдениях. У 4 пациентов была назначена таргетная терапия. В данной подгруппе показатели выживаемости оказались значительно лучше. На момент окончания исследования 2 пациента продолжают лечение.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно рекомендациям NCCN, обследование ГМ показано всем пациентам с НМРЛ за исключением I-A стадии. Предпочтительно выполнение МРТ с контрастированием [7]. По мнению других сообществ, визуализация головного мозга показана пациентам, которым планируется радикальное лечение [8]. Национальными алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований КТ ГМ рекомендовано лишь пациентам с мелкоклеточным раком легкого. Пациентам с НМРЛ обследование ГМ выполняется лишь при наличии неврологического дефицита [9]. Данный подход может приводить к неправильному стадированию, так как даже множественные метастазы в ГМ до определенного момента остаются бессимптомными. Это влечет за собой выбор неверной лечебной тактики, а именно проведение операции по удалению первичной опухоли у пациентов с недиагностированным метастатическим поражением ГМ. Данный факт косвенно подтверждают результаты нашего исследования – у каждого второго пациента метастазы в ГМ проявились в течение года с момента установления диагноза. Учитывая,

что операции на легких сопряжены с высоким риском осложнений и нередко являются инвалидизирующими, мы считаем крайне важным исключение метастатического поражения ГМ у пациентов, которым планируется радикальное лечение.

Исследования конца XX века продемонстрировали эффективность хирургического удаления солитарных метастазов в ГМ у пациентов с НМРЛ [10, 11]. Pierre Bonnette с соавторами провели анализ эффективности хирургического лечения пациентов с НМРЛ и метастазами в ГМ. В него включены 103 пациента за период с 1985 г. по 1998 г. У 1 определялись 3 метастаза, у 3 – 2 метастаза, у большинства (99 случаев) имелся одиночный метастаз в ГМ. Всем пациентам проведено этапное хирургическое лечение как метастазов, так и первичной опухоли. В среднем интервал между операциями составил 46,2 дня. Общая 1-, 2-, 5-летняя выживаемость составила 56%, 28% и 13% соответственно. Полученные результаты позволили рекомендовать агрессивный подход у пациентов с солитарными метастазами в ГМ, особенно при аденокарциноме легкого, малых размерах первичной опухоли без признаков поражения медиастинальных лимфатических узлов [10]. M. Wronski с соавторами изучили результаты лечения пациентов с НМРЛ и метастазами в ГМ за период с 1976 г. по 1991 г. Из 231 включенного случая одиночный метастаз был у 200 пациентов, в 31 случае – множественные. У 144 пациентов выполнено этапное радикальное удаление как первичной опухоли легкого, так и метастазов в ГМ, в 87 – хирургическое лечение опухоли легкого не проводилось. В 218 наблюдениях метастазы удалены радикально, в 13 – выполнено их частичное удаление. 1-, 2-, 3-, 5-летняя выживаемость составила 46,3%, 24,2%, 14,7% и 12,5% соответственно. При мультивариантном анализе частичное удаление метастаза, отсутствие операции на легком, локализация метастаза в мозжечке, метастатическое поражение других органов, мужской пол и возраст старше 60 лет достоверно ухудшали выживаемость. Треть пациентов умерли от неврологических причин, треть от системного прогрессирования и треть от комбинации причин. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что агрессивное лечение может продлить жизнь с сохранением ее качества у пациентов НМРЛ с солитарными метастазами в ГМ [11].

В ряде публикаций показана целесообразность радикального лечения метастазов в ГМ и первичной опухоли легкого у пациентов с единичными метастазами в ГМ при НМРЛ [12]. В исследование Xin-Ru Chen за период с 2004 по 2018 г. были включены 252 пациента с НМРЛ и 1–3 синхронными метастазами в ГМ, которым проводилось специальное лечение в виде хирургического вмешательства, лучевой терапии или их комбинации. В зависимости от варианта лечения все пациенты были разделены на 3 группы: радикальное лечение как первичной опухоли, так и метастазов в ГМ (1-ая группа, n=70), лечение метастазов без локального лечения первичного очага (2-ая группа, n=113), поддерживающая терапия (3-я группа, n=69). Медиана общей выживаемости составила 33,2, 18,5 и 16,8 месяца соответственно (p<0,002). Показатели общей 5-летней выживаемости для указанных групп составили 25,5%, 16,2% и 0% соответственно. Мультивариантный анализ показал, что общее состояние пациентов (индекс Карновского >70, гистологическая структура опухоли (аденокарцинома), наличие драйверных мутации (EGFR, ALK)



и проводящаяся в последующем таргетная терапия и системная терапия второй линии были независимыми прогностическими факторами для улучшения медианы общей выживаемости [13].

Совершенствование технологий лучевой терапии (СРХ, фракционная стереотаксическая лучевая терапия) позволило проводить радикальное лечение пациентов с олигометастатическим поражением ГМ. Доказано, что использование СРХ у пациентов с ограниченным количеством метастазов позволяет улучшить результаты лечения, однако роль СРХ у пациентов с множественными метастазами не ясна. Методом выбора лечения таких пациентов остается лучевая терапия на весь ГМ [14]. Данные проспективного исследования японских авторов показали, что СРХ может быть эффективна у пациентов с более чем 3 метастазами в ГМ. В японское исследование, продолжавшееся 3 года, включены 1194 пациента с 1–10 метастазами в ГМ. Для лечения использована СРХ. Общая выживаемость у пациентов с одиночным метастазом, 2–4 метастазами и 5–10 метастазами составила 13,9, 10,8 и 10,8 месяца соответственно. Идентичные показатели выживаемости у пациентов с олигометастазами и множественными метастазами в ГМ свидетельствуют о том, что СРХ является серьезной альтернативой облучению всего мозга у пациентов с метастазами НМРЛ в ГМ [15].

В ряде исследований изучена роль облучения всего мозга после хирургического лечения или СРХ. Несмотря на худшие показатели выживаемости без прогрессирования в группе пациентов без лучевой терапии не весь ГМ, достоверных различий в общей выживаемости не получено. При этом данная группа характеризовалась лучшим качеством жизни и меньшими когнитивными нарушениями [16–18].

Для пациентов с множественными метастазами в ГМ основным лечебным подходом остается облучение всего мозга на фоне терапии глюкокортикостероидами [NCCN, ESMO, алгоритмы]. Однако доказательная база эффективности облучения всего мозга основана на результатах исследований 1950–1960 гг. [19, 20].

В рандомизированном исследовании QUARTZ 3-й фазы, включавшем 538 пациентов с метастазами НМРЛ в ГМ, не подлежащих хирургическому лечению или стереотаксической лучевой терапии, проведен сравнительный анализ эффективности облучения всего мозга 20 Гр за 5 фракций против симптоматической терапии. Не выявлено достоверных межгрупповых различий в показателях общей выживаемости (HR=1,06, 95% CI 0,9–1,26) и качества жизни. Медиана общей выживаемости в группе облучения всего мозга составила 9,2 недели (CI 7,2–11,1), в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию, – 8,5 недели (CI 7,1–9,9). Статистически значимое увеличение выживаемости при облучении всего мозга получено лишь у пациентов моложе 60 лет ($p=0,0062$) [21]. Результаты нашего исследования также демонстрируют низкую эффективность облучения всего мозга. Незначительные различия между группой пациентов, получавших симптоматическую терапию и облучение всего мозга, в пользу последней могут быть обусловлены исходным более тяжелым соматическим состоянием пациентов из группы симптоматического лечения.

Исторически системная терапия не использовалась в лечении метастатического поражения ГМ у пациентов с НМРЛ в связи с плохим проникновением химиопрепаратов через гематоэнцефалический барьер

и низкой частотой ответа на лечение. Однако результаты некоторых исследований продемонстрировали схожую частоту интра- и экстракраниальных ответов у пациентов с множественными бессимптомными метастазами в ГМ. Так, при использовании комбинации цисплатина и пеметрекседа частота интракраниальных ответов составила 41,9%, экстракраниальных – 34,9% [22]. Схожие результаты получены при использовании схемы карбоплатин + пеметрексед с частотой интракраниальных ответов 40% [23].

Открытие активирующих мутаций и разработка таргетных препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер, изменили парадигму лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с поражением центральной нервной системы. При использовании EGFR-ингибитора осимертиниба у пациентов с метастазами в ГМ частота объективных ответов составила 91%, а вероятность прогрессирования в центральной нервной системе в течение года – лишь 8% [24]. У пациентов с EGFR-мутацией и метастатическим поражением ГМ без неврологического дефицита рекомендовано назначение осимертиниба без локального лечения и хирургическое лечение или радиохirurgия с последующей терапией осимертинибом у симптомных пациентов [25].

Разработка ALK-ингибиторов 2–3-го поколений позволила значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с ALK-позитивным НМРЛ с метастатическим поражением ГМ [26, 27]. В рандомизированном исследовании 3-й фазы ALTA-1L, включавшем 275 пациентов, проанализировали эффективность бригатиниба в сравнении с кризотинибом в первой линии лечения распространенного ALK-позитивного НМРЛ. Метастазы в ГМ на момент включения в исследование диагностированы у 29% пациентов, из них у 45,7% до начала таргетной терапии проводилась лучевая терапия. Частота интракраниальных ответов у пациентов с измеряемыми метастазами в ГМ при использовании кризотиниба и бригатиниба составила 26% и 78%, а 2-летняя выживаемость без прогрессирования (интракраниальная) – 15% и 48% соответственно [26]. Схожие результаты получены в рандомизированном исследовании 3-й фазы ALEX, в котором сравнивалась эффективность алектиниба и кризотиниба в первой линии терапии ALK-позитивного НМРЛ. Последние обновленные данные показали трехкратное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении алектиниба (ОР 0,43, 95%; ДИ 0,32–0,58; медиана 34,8 против кризотиниба 10,9 месяца). Достоверное увеличение показателей общей выживаемости достигнуто как в группе пациентов без метастазов в ГМ (ОР 0,76 (95% ДИ 0,45–1,26)), так и в группе пациентов с метастатическим поражением ГМ (ОР 0,58 (95% ДИ 0,34–1,00)). Время до прогрессирования в центральной нервной системе было достоверно дольше у пациентов, принимающих алектиниб ($p < 0,0001$). Частота интракраниальных ответов у пациентов с предшествующей лучевой терапией на ГМ составила 85,7% в группе алектиниба и 71,4% в группе кризотиниба; не проходивших лучевую терапию на ГМ – 78,6% и 40,0% соответственно [27]. Среди пациентов, включенных в наше исследование, молекулярно-генетическое тестирование проведено лишь у 19,6% пациентов с аденокарциномой легкого. Таргетная терапия, назначенная пациентам с выявленными активирующими мутациями, продемонстрировала высокую эффективность.

■ ВЫВОДЫ

1. Учитывая высокую частоту метастатического поражения ГМ при НМРЛ, целесообразно обследование ГМ у всех пациентов, подлежащих радикальному лечению, за исключением I-A стадии.
2. Так как продолжительность жизни пациентов в первую очередь определяется метастатическим поражением ГМ, а облучение всего мозга характеризуется низкой эффективностью, всегда следует рассматривать возможность радикального лечения (хирургическое удаление, радиохирurgia и их комбинация) даже у пациентов с наличием экстракраниальных метастазов.
3. У пациентов с метастатической аденокарциномой легкого, в том числе с поражением ГМ, необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование опухоли. При выявлении активирующих мутаций рассматривать вопрос о назначении таргетной терапии, так как на сегодняшний день в арсенале онкологов имеются препараты, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер и характеризующиеся высокой эффективностью при метастатическом поражении ГМ даже без локального лечения.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала – А.Н. Фиалко; концепция и дизайн исследования, обработка – О.И. Быданов; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – П.Е. Короткевич, С.Н. Пивоварчик

Authors' contribution: concept and design of the research, collection of material - Fialko A.; concept and design of the research, editing - Bydanov O.; concept and design of the research, collection of material, editing, text - Korotkevich P., Pivovarchik S.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*, vol. 103, pp. 356–387.
2. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G. et al. (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 22, no 14, pp. 2865–2872.
3. Lee S.M., Lewanski C.R., Counsell N. et al. (2014) Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 106, no 7, pp. 151.
4. Mehta M.P., Shapiro W.R., Phan S.C. et al. (2009) Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 73, no 4, pp. 1069–1076.
5. Liu Q., Tong X., Wang J. (2019) Management of brain metastases: history and the present. *Chinese neurosurgical journal*, vol. 5, no 1, pp. 1–8
6. Ernani V., Stinchcombe, T.E. (2019) Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of oncology practice*, vol. 15, no 11, pp. 563–570.
7. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. (2021) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 19, no 3, pp. 254–266.
8. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M. (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, vol. 28, pp. 1–21.
9. Professional'nee izdatel'stvo (2019) *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk.*

10. Bonnette P, Puyo P, Gabriel G. et al. (2001) Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*, vol. 119, no 5, pp. 1469–1475.
11. Wronski M., Arbit E., Burt M., Galicich J.H. (1995) Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a fol-low-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *J Neurosurg*, vol. 83, no 4, pp. 605–616.
12. Gaj-Levra N., Gaj-Levra M., Durieux V. et al. (2019) Defining Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review, *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14, no 12, pp. 2053–2061.
13. Chen X.R., Hou X., Li D.L. et al. (2021) Management of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Initially Diagnosed With 1 to 3 Synchronous Brain-Only Metastases: A Retrospective Study. *Clin Lung Cancer*, vol. 22, no 1, pp. 25–34.
14. Kraft J., Zindler J., Minniti G. et al. (2019) Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases. *Curr Treat Options Neurol*, vol. 21, no 2, pp. 5–20.
15. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. (2014) Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. 387–395.
16. Brown P.D., Jaekle K., Ballman K.V. et al. (2016) Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A randomized clinical trial. *JAMA*, vol. 316, pp. 401–409.
17. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*, vol. 29, pp. 134–141.
18. Soffietti R., Kocher M., Abacioglu U.M. et al. (2013) A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: Quality-of-life results. *J Clin Oncol*, vol. 31, pp. 65–72.
19. Chao J.H., Phillips R., Nickson J.J. (1954) Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*, vol. 7, pp. 682–689.
20. Order S.E., Hellman S., Von Essen C.F. et al. (1968) Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. *Radiology*, vol. 91, pp. 149–153.
21. Langley R.E., Stephens R.J., Nankivell M. et al. (2013) Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, vol. 25, no 3, pp. 23–30.
22. Barlesi F., Gervais R., Lena H. et al. (2011). Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 22, no 11, pp. 2466–2470.
23. Bailon O., Chouahnia K., Augier A. et al. (2012) Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro-oncology*, vol. 14, no 4, pp. 491–495.
24. Reungwetwattana T., Nakagawa K., Cho B.C. et al. (2018) CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, vol. 36, pp. 3290–3297.
25. Ernani V., Stinchcombe T.E. (2019) Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*, vol. 15, no 11, pp. 563–570.
26. Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.J. et al. (2020) Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 38, no 31, pp. 3592–3603.
27. Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M. et al. (2020) Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study, *Ann Oncol*. vol. 31, no 8, pp. 1056–1064.

Подана/Submitted: 27.09.2021

Принята/Accepted: 19.10.2021

Контакты/Contacts: pavelkorotkevich@mail.ru