



EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force
EFNS TASK FORCE ARTICLE
European Journal of Neurology 2006; 13: 674–81.

Europos neurologų draugijų federacijos nuorodos apie galvos smegenų metastazių gydymą: EFNS darbo grupės pranešimas

R. Soffietti
P. Cornu
J. Y. Delattre
R. Grant
F. Graus
W. Grisold
J. Heimans
J. Hildebrand
P. Hoskin
M. Kalljo
P. Krauseneck
C. Marosi
T. Siegal
C. Vecht

Santrauka. Darbo tikslai buvo sukurti įrodymais pagrįstas nuorodas bei parodyti nesutarius dėl pacientų su galvos smegenų metastazėmis gydymo. Moksliniai duomenys buvo surinkti iš Cochrane bibliotekos, bibliografinių duomenų bazių, apžvalginių straipsnių bei ankstesnių nuorodų, kurias paskelbė mokslinės draugijos ir organizacijos. Histologinė diagnozė yra būtina, jei pirminis navikas nėra žinomas arba kompiuterinės tomografijos / magnetinio rezonanso vaizdai yra netipiški. Deksametazonas yra pasirinktinai kortikosteroidas smegenų edemai gydyti. Vaistai nuo epilepsijos neturi būti skiriami profilaktiškai. Chirurginis gydymas turėtų būti svarstomas esant ne daugiau kaip trimis metastazėmis, jis efektyviai pailgina išgyvenamumą, jei sisteminės ligos nėra ar ji kontroliuojama, ir jei funkcinė liginio būklė yra gera. Jei metastazių skersmuo neviršija 3–3,5 cm, reikėtų svarstyti stereotaksinę radiochirurgijos galimybę. Diskutuojama dėl visų smegenų spindulinės terapijos (VSST) skyrimo po chirurginio ar radiochirurginio gydymo: jei sisteminis navikas pagydytas ar kontroliuojamas, ir Karnofskio funkcinės būklės įvertis yra 70 ar daugiau balų, galima susilaikyti nuo pirminės VSST arba skirti ankstyvą VSST įprastomis frakcijomis siekiant išvengti vėlyvo neurotoksiškumo. Vien VSST yra pasirinkimo gydymo metodas pacientams su viena ar daugybinėmis smegenų metastazėmis, nepasiduodančiomis chirurginiam ar radiochirurginiam gydymui. Chemoterapija gali būti pradinis gydymo metodas pacientams, turintiems chemoterapijai jautrių navikų metastazes galvos smegenyse.

Raktažodžiai: smegenų metastazės, diagnostika, įrodymais pagrįstos nuorodos, gydymas. Neurologijos seminarai 2007; 11(31): 49–54

PAGRINDAS

Metastazės galvos smegenyse yra svarbi vėžiu sergančių pacientų sergamumo ir mirštamumo priežastis. Metasta-

Iš anglų kalbos vertė gydytoja rezidentė Dalia Matačiūnienė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

zės smegenyse yra dažnesnės negu pirminiai smegenų navikai. Smegenų metastazių dažnis, bėgant metams, padidėjo, kadangi padidėjo bendras daugelio vėžio tipų išgyvenamumas bei pagerėjo diagnostika taikant magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). Metastazės smegenyse gali atsirasti 20–40% pacientų, sergančių vėžiu, 60–75% šių pacientų per gyvenimą jos sukelia simptomus. Suaugusiųjų pirminiai navikai, labiausiai linkę metastazuoti į smegenis, lokalizuojasi, mažėjančia tvarka:

1 lentelė. Karnofskio funkcinė būklė (Karnofsky Performance Status – KPS).

KPS 100	Normalus; neturi skundų; nėra ligos požymių
KPS 90	Sugeba užsiimti įprasta veikla; nedideli ligos požymiai ar simptomai
KPS 80	Įprastai veiklai atlikti reikia pastangų; keletas ligos požymių ar simptomų
KPS 70	Pasirūpina savimi; negali užsiimti įprasta veikla ar atlikti aktyvaus darbo
KPS 60	Kartais reikia pagalbos, tačiau sugeba pasirūpinti daugeliu asmeninių poreikių
KPS 50	Reikia didelės pagalbos bei dažnos medicininės priežiūros
KPS 40	Neįgalus; reikia specialios priežiūros ir pagalbos
KPS 30	Ryškiai neįgalus; indikuotina hospitalizacija, nors mirtis negresia
KPS 20	Labai silpnas; būtina hospitalizacija; būtinas aktyvus palaikomasis gydymas
KPS 10	Mirštantis; greitai progresuoja mirtini procesai
KPS 0	Mirtis

plaučiuose (mažiausiai 50%), krūtyse (15–25%), odoje (melanoma) (5–20%), gaubtinėje-tiesiojoje žarnoje ir inkstuose, tačiau apskritai bet koks piktybinis navikas gali metastazuoti į smegenis. Pirminis navikas nustaatomas iki 15% pacientų. Metastazės smegenyse dažniau nustatomos pacientams su žinomu navikiniu susirgimu (metachroninė prezentacija). Rečiau (iki 30%) metastazės smegenyse nustatomos pirminio naviko diagnozavimo metu (vienalaikė prezentacija) arba prieš nustatant pirminį naviką (ankstyva prezentacija). Gera funkcinė būklė (1 lentelė), viena metastazė smegenyse, sisteminių metastazių nebuvimas, kontroliuojamas pirminis navikas ir jaunesnis amžius (< 60–65 metai) yra svarbiausi palankios prognozės faktoriai [1, 2]. Remdamasi šiais faktoriais, Spindulinės terapijos onkologijos grupė (JAV) su-skirstė pacientus į skirtingos prognozės grupes [Grįžtamojo padalijimo analizė (*Recursive Partitioning Analysis* – RPA) I, II ir III klasės] [1]. Neurokognityvinės funkcijos prognostiškai taip pat yra svarbios [3, 4]. Tiek pacientų su žinomu pirminiu tumoru, tiek su nežinomu prognozė yra panaši [5].

PAIEŠKOS STRATEGIJA

Mes ieškojome šiose duomenų bazėse: Cochrane bibliotekoje iki paieškos datos; Medline-Ovid (nuo 1966 m. sausio iki paieškos datos); Medline-ProQuest; Medline-EIFL; Embase-Ovid (nuo 1990 m. sausio iki paieškos datos); CancerNet; Mokslinių citavimų rodyklėje (ISI). Naudojome specifinius ir jautrius raktažodžius bei jų kombinacijas; skaitėme straipsnius visų šalių, kurioms atstovauta darbo grupėje, kalbomis. Mes taip pat surinkome nuorodas iš nacionalinių bei Europos tarpdisciplininių neuroonkologinių draugijų bei grupių (iš Italijos, Prancūzijos, Olandijos, Vokietijos ir Didžiosios Britanijos). Dar daugiau, tyrinėjome (elektroniniu paštu išsiuntėme klausimą) darbo grupės narių poziciją keliais kritiniais klausimais, atspindinčią skirtingas nacionalines situacijas (10 šalių) bei specializacijas (11 neurologų, vienas neurochirurgas, vienas radiacinis chirurgas ir vienas onkologas).

KAIP PASIEKTAS SUTARIMAS

Atrinktų straipsnių mokslinė vertė buvo įvertinta laipsniais, remiantis Europos neurologų draugijų federacijos (EFNS) nuorodomis [6], bei pagal jas pateiktos rekomendacijos. Jei nebuvo pakankamai įrodymų A-C lygio rekomendacijai, tačiau nuomonei pritarė visi darbo grupės nariai, ji buvo teikiama kaip „Geros praktikos nuoroda“. Bet kurios rezultatų analizės bei rekomendacijų kūrimo stadijos metu kilę nuomonių skirtumai buvo sprendžiami diskusijose, o išlikę nesutarimai atsispindi straipsnyje.

REZULTATAI

Diagnostika

Dažniausi simptomai, kuriais pasireiškia galvos smegenų metastazės, yra galvos skausmas (40–50%), židininė neurologinė simptomatika (30–40%) bei traukuliai (15–20%). Mažai daliai pacientų būdinga ūmi galvos smegenų infarkta primenanti pradžia, ji dažniau būna susijusi su pakraujavimu į tumorą (melanoma, choriokarcinoma ir inkstų karcinoma). Psichinės būklės ar kognityvinių funkcijų sutrikimai stebimi pacientams su daugybinėmis metastazėmis ir/arba padidėjusiu intrakranijiniu slėgiu ir kartais primena metabolinę encefalopatiją. Kontrastinė MRT yra jautresnė už kontrastinę KT (įskaitant ir dvigubos dozės užlaikytą kontrastavimą) bei bekontrastę MRT diagnozuojant galvos smegenų metastazes, ypač jei jos lokalizuojasi užpakalinėje dauboje ar yra labai mažos [7] (II klasės įrodymas). Dviguba ar triguba gadolinio kontrastinės medžiagos dozė yra geriau nei viena, tačiau didinant dozę, gali padidėti klaidingai teigiamų radinių skaičius [8] (III klasės įrodymas).

Nėra patognomoninių požymių, kurie KT ar MRT vaizduose leistų atskirti smegenų metastazes nuo pirminių smegenų navikų (dažniausiai piktybinių gliomų ir limfomų) ar nuo nenavikinių susirgimų (abscesų, infekcijų, demielinizuojančių susirgimų bei kraujagyslinių pažeidimų). Periferinė lokalizacija, rutulio forma, žiedo pavidalo kontrasto kaupimas su išreikšta edema aplink naviką bei

daugybiniai židiniai leidžia įtarti metastazinę ligą: šie požymiai yra naudingi, tačiau ne diagnostiniai net ir pacientams, turintiems teigiamą vėžio anamnezę. Difuzijos MRT gali būti naudinga žiedo pavidalu kaupiančių kontrastą židinių diferencinėje diagnostikoje (ribota difuzija abscese ir neribota difuzija cistinėse ar nekrotinėse glioblastomose ar metastazėse), tačiau radiniai nėra specifiniai [9, 10] (III klasės įrodymas). Pacientams, kuriems histologiškai patvirtintos ar radiologiškai įtariamos smegenų metastazės, tačiau turintiems neigiamą vėžio anamnezę, krūtinės ląstos KT yra jautresnė už rentgenogramą aptinkant plaučių tumorą (dažniausiai nesmulkiųjų ląstelių vėžį) (III klasės įrodymas). Pilvo KT kartais parodo neįtartą naviką. Tolesni tyrimai beveik niekada nebūna produktyvūs, jei nėra paciento anamnezės duomenų ar medicininio ištyrimo metu nustatomų lokalizuojančių požymių, kurie leistų įtarti pirminį židinį [11] (III klasės įrodymas). Viso kūno FDG PET yra jautrus metodas aptinkant „galimą“ pirminį tumorą, nes vizualizuoja nenormalaus metabolizmo židinius, dažniausiai plaučiuose [12] (III klasės įrodymas). Tačiau jos specifiskumas, diferencijuojant piktybinius tumorus nuo uždegiminių židinių, yra santykinai mažas.

Palaikomasis gydymas

Dauguma neurologų vartoja deksametazoną smegenų edemai mažinti, daugiausia dėl jo minimalaus mineralokortikoidinio poveikio bei ilgo skilimo pusperiodžio. Pacientams dažniausiai skiriama pradinė 4–8 mg/dieną dozė [13] (II klasės įrodymas). Iki 75% pacientų su metastazėmis galvos smegenyse neurologinė būklė labai pagerėja per 24–72 valandas nuo deksametazono paskyrimo pradžios. Bet kuris kitas kortikosteroidas yra efektyvus, jei skiriama ekvivalentinė dozė. Šalutiniai lėtinio deksametazono vartojimo poveikiai, įskaitant miopatiją, yra dažni ir prisideda prie neįgalumo. Jei deksametazonas skiriamas kaip vienintelė gydymo forma, jis lemia maždaug vieno mėnesio trukmės simptomų remisiją ir šiek tiek padidina pacientų, kurie negauna jokio gydymo, vidutinį nuo 4 iki 6 savaičių išgyvenamumą [14].

Vaistų nuo epilepsijos poreikis aiškus pacientams, patyrusiems traukulius smegenų naviko diagnozavimo metu. Nors daugelis gydytojų rutiniškai pacientams su galvos smegenų metastazėmis profilaktiškai skiria vaistus nuo epilepsijos (VNE), įrodymai (I klasė) šios praktikos neparemia. Amerikos neurologų akademijos (AAN) Kokybės standartų komitetas paskelbė pranešimą apie profilaktinį antikonvulsantų skyrimą pacientams su naujai diagnozuotais smegenų navikais, įskaitant ir smegenų metastazes [15]. Nagrinėtos dvylika studijų: arba randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, arba kohortų tyrimų, tyrusių profilaktiškai skiriamų VNE (fenitoino, fenobarbitalio, valproinės rūgšties) gebėjimą apsaugoti nuo pirmo traukulių priepuolio, ir nė viena iš jų neįrodė efektyvumo. Subterapinės VNE koncentracijos buvo labai dažnos, o šalutiniai poveikiai buvo sunkesni (20–40%) pacientams su galvos smegenų navikais nei bendroje populiacijoje, gaunančioje VNE, greičiausiai dėl vaistų tarpusavio sąveikos (II klasės

įrodymas). Fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis stimuliuoja citochromo P450 sistemą ir pagreitina kortikosteroidų bei chemoterapinių vaistų, tokių kaip nitrozureos, paklitakselio, ciklofosfamido, topotekano, irinotekano, tiotepos, adriamicino ir metotreksato, metabolizmą ir taip sumažina jų efektyvumą. Profilaktiškai antikonvulsantai skirtini specifiskai tik tam tikroms pacientų grupėms, turinčioms didesnę traukulių atsiradimo riziką, pavyzdžiui, su melanomos metastazėmis, hemoraginiais židiniais bei daugybinėmis metastazėmis. Pacientams, kuriems atlikta neurochirurginė operacija, profilaktikos efektyvumas neįrodytas [16] (II klasės įrodymas), ir AAN rekomenduoja nutraukti VNE po 1 savaitės po operacijos. Naujųjų VNE efektyvumas (levetiracetamo, topiramato, gabapentino, okskarbazepino ir lamotrigino) apsaugant nuo traukulių priepuolių nebuvo plačiai tirtas.

Antikoagulantų terapija yra standartinis ūmios venų tromboembolijos gydymo metodas vėžiu sergantiems pacientams. Pradiniam gydymui poodinis mažos molekulinės masės heparinas (MMM) yra toks pats efektyvus ir saugus kaip ir nefrakcionuotas heparinas [17] (I klasės įrodymas). MMM efektyviau nei geriamieji antikoagulantai (varfarinas) apsaugo nuo venų tromboembolijos pasikartojimo vėžiu sergantiems pacientams [18] (I klasės įrodymas). Vėžiu sergančių pacientų gydymo antikoagulantais trukmė nebuvo specifiskai tirta. Profilaktika nefrakcionuotu heparinu arba MMM sumažina pacientų, kuriems atliekama didelė naviko operacija, venų tromboembolijos riziką (II klasės įrodymas).

Vienos smegenų metastazės gydymas

Operacinis gydymas

Trys randomizuoti tyrimai lygino chirurginę rezekciją, po kurios taikyta visų smegenų spindulinė terapija (VSST), su viena visų smegenų spinduline terapija (VSST) [19–21]. Pirmųjų dviejų tyrimų duomenimis, išgyvenamumas buvo geresnis pacientų, gavusių kombinuotą gydymą (vidutinis išgyvenamumas 9–10 mėnesių, palyginti su 3–6 mėnesiais). Patchell tyrimo pacientams, gydytiems chirurgiškai, buvo būdingas mažesnis lokalių recidyvų dažnis (20% palyginti su 52%) bei ilgesnė funkcinio savarankiškumo trukmė. Trečiasis tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau pacientų, sergančių aktyvia sisteminė liga ir blogesnės funkcinės būklės, vertintos pagal Karnofskio skalę, neįrodė jokios papildomo chirurginio gydymo naudos. Taigi yra pirmos klasės įrodymas, kad chirurginė rezekcija pagerina išgyvenamumą tik tai daliai pacientų, kurių sisteminis susirgimas kontroliuojamas bei yra gera funkcinė būklė. Chirurginė rezekcija daugeliui pacientų užtikrina greitą intrakranijinės hipertenzijos simptomų palengvėjimą, židinių neurologinių deficitų bei traukulių sumažėjimą bei leidžia greitai mažinti steroidų dozę. Didelę totalinę smegenų metastazės rezekciją su mažesne rizika galima atlikti naudojant šiuolaikines vaizdų valdomas sistemas, tokias kaip preoperacinę funkcinę MRT, intraoperacinę neuronavigaciją bei žievės kartografiją [22] (IV klasės įrodymas). Vis dažniau atliekama kombinuota vienos smegenų meta-

stazės rezekcija kartu su nesmulkiaštelinės plaučių karcinomos (I ir II stadijų) operacija, kuri lemia mažiausiai 12 mėnesių vidutinį išgyvenamumą, o 10–30% pacientų išgyvena 5 metus [23] (III klasės įrodymas). Tam tikriems pacientams su lokaliu vienos smegenų metastazės recidyvu bei gera funkcinė būklė pakartotinė operacija pagerina neurologinę būklę bei pailgina išgyvenamumą [22] (III klasės įrodymas).

Stereotaksinė radioterapija

Stereotaksinės radiochirurgijos (SRC) metu viena didelė spinduliuotės dozė nukreipiama į židinį, kurio maksimalus skersmuo 3–3,5 cm, naudojant gama peilį (daug kobalto šaltinių) arba linijinį greitintuvą (Linac) per stereotaksinį įrenginį. Greitas SRC dozės sumažėjimas minimalizuoja sveiko aplinkinio nervinio audinio pažeidimo riziką. Skelbiama, kad pacientams su naujai diagnozuotomis smegenų metastazėmis po 1 metų 80–90% sumažėja simptomai, pasiekama lokali tumoro kontrolė (apibrėžiama, kaip sumažėjimas arba augimo sustojimas), o vidutinis išgyvenamumas siekia 6–12 mėnesių [24, 25] (II klasės įrodymas). Spindulinei terapijai atsparių navikų, tokių kaip melanomos, inkstų karcinomos bei gaubtinės žarnos vėžio, metastazės pasiduoda stereotaksinei radiochirurgijai taip pat kaip ir spindulinei terapijai jautrių navikų metastazės. Radiochirurgiją galima taikyti beveik bet kokios lokalizacijos galvos smegenų metastazėms gydyti. Naudojama radiochirurginės procedūros rūšis, gama peilis ar Linac, neturi įtakos rezultatams [26]. Randomizuotas tyrimas parodė, kad SRC kartu su VSST (forsuota radiochirurgija) išgyvenamumo požiūriu yra pranašesnė nei viena VSST [27] (II klasės įrodymas). Išgyvenamumas po radiochirurginės procedūros prilygsta išgyvenamumui po operacinio gydymo [24, 25] (II klasės įrodymas). SRC yra mažiau invazyvi nei operacija, ją galima atlikti ambulatorinėmis sąlygomis, taigi jos pranašumas yra rentabilumas, antra vertus, pacientams su dideliais pažeidimais gali tekti skirti ilgalaikę steroidų terapiją. Radiochirurgija efektyvi pacientams su smegenų metastazėmis, kurios recidyvavo po įprastinės VSST [28] (II klasės įrodymas). Hipofrakcinė stereotaksinė radioterapija gali būti alternatyva SRC.

Ūmios (ankstyvos) ir lėtinės (vėlyvos) radiochirurginio gydymo komplikacijos yra palyginti švelnios [29]. Ūmios reakcijos (dėl edemos) pasireiškia 7–10% pacientų, dažniausiai per pirmąsias 2 savaites po procedūros; gali būti galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas, buvusių neurologinių deficitų ir traukulių pablogėjimas. Šios reakcijos dažniausiai išnyksta paskyrus steroidų. Lėtinės komplikacijos – tai kraujosruva bei radionekrozė (1–17%), reoperacijos prireikia iki 4% pacientų. Laikiną apšvitinto židinio padidėjimą, kuriam būdinga didėjanti edema bei masės efektas su ar be radionekrozės, radiologiškai atskirti nuo naviko augimo neįmanoma: FdG-PET [30] ir MR spektroskopija [31] gali suteikti papildomos informacijos.

Visų smegenų spindulinė terapija po operacijos ar radiochirurginės procedūros (papildoma VSST)

Vis dar diskutuojama, ar papildoma VSST, kurios esmė logiškai aiškinama tuo, kad suardo mikroskopines metastazių liekanas buvusio naviko vietoje arba tolimose intrakranijinėse srityse, reikalinga po radikalių chirurginės rezekcijos ar radiochirurginės procedūros. Daug laiko eikvojantis frakcinis gydymas, galimas ilgalaikis neurotoksiškumas bei efektyvių gelbstinčių gydymo metodų egzistavimas recidyvo atveju yra pagrindiniai argumentai prieš VSST. Papildoma VSST po pilnos chirurginės rezekcijos reikšmingai sumažina lokalius bei tolimus CNS recidyvus (18% palyginti su 70%), tačiau neturi įtakos bendram išgyvenamumui ar funkcinio savarankiškumo trukmei [32] (I klasės įrodymas). Nedidelis išgyvenamumo pailgėjimas, papildomai skyrus VSST, nustatytas grupei pacientų, kurie neturėjo ekstrakranijinio susirgimo požymių [33]. VSST kartu su radiochirurgija pagerina lokalią naviko kontrolę bei sumažina naujų tolimų smegenų metastazių atsiradimo riziką, tačiau dauguma tyrimų (ne randomizuotų) paremia požiūrį, kad radiochirurgijos kombinacija su VSST nepailgina bendro išgyvenamumo, išskyrus pacientus, kurie neturi ekstrakranijinio susirgimo požymių [26] (II klasės įrodymas). VSST gali sukelti ankstyvus nepageidaujamus poveikius (nuovargį, nuplikimą, Eustachijaus vamzdžio disfunkciją) bei vėlyvą neurotoksiškumą. Ilgai po VSST išgyvenusiems pacientams dažnai atsiranda radiologinių pakitimų KT ar MRT, įskaitant smegenų žievės atrofiją, ventrikulomegaliją bei periventrikulinės baltosios medžiagos hiperintensyvumą T2 bei FLAIR vaizduose. Iki 11% pacientų turi klinikinių simptomų, tokių kaip atminties susilpnėjimas, progresuojantis iki demencijos, frontaliniai eisenos sutrikimai bei šlapimo nelaikymas. Vėlyvo neurotoksiškumo rizika yra didesnė skiriant radioterapiją hipofrakciniu režimu (frakcijos dydis > 2 Gy) [34].

Viena visų smegenų spindulinė terapija

Vidutinis išgyvenamumas po vienos VSST yra 3–6 mėnesiai. Skirtingi frakcionavimo režimai, nuo 20 Gy per 1 savaitę iki 50 Gy per 4 savaites, pasižymi panašiais rezultatais [35, 36] (II klasės įrodymas). Pradinėje gydymo stadijoje galima stebėti pykinimą, vėmimą, galvos skausmus, karščiavimą bei laikiną neurologinių simptomų pablogėjimą.

Dauginių smegenų metastazių gydymas

Vidutinis išgyvenamumas po vienos VSST yra 2–6 mėnesiai, ji gerai palengvina simptomus, įskaitant galvos skausmą, motorinius deficitus, sumišimą bei galvinių nervų paralyžius. Paprastai taikomi hipofrakcinio gydymo režimai, dažniausiai 30 Gy per 10 kartų arba 20 Gy per penkis kartus. Pacientams su blogais prognostiniais faktoriais dažnai skiriamas tik palaikomasis gydymas. Radiochirurgija yra alternatyva VSST pacientams, turintiems ne daugiau kaip tris smegenų metastazes. VSST su radiochirurgijos sustiprinimu pagerina funkcinį savarankiškumą, tačiau

nekeičia išgyvenamumo pacientams su dviem arba trimis židiniiais [27] (I klasės įrodymas). Iš naujų radiosensitizatorių, naudojamų kartu su standartinė VSST, moteksafinas-gadolinis bei RSR 13 turi įrodymų apie pranašumą pailginant laiką iki nefrologinės / neurokognityvės būklės pablogėjimo pacientams su smegenų metastazėmis atitinkamai iš plaučių vėžio bei RPA II klasės pacientams [37, 38] (III klasės įrodymas). Jei smegenų metastazių skaičius yra ribotas (iki 3), židiniai yra pasiekiami, o pacientai yra palyginti jauni, geros neurologinės būklės bei su kontroliuojama sisteminė liga, pilna chirurginė rezekcija pasižymi panašiais rezultatais kaip ir vieno židinio atveju [39] (III klasės įrodymas).

Chemoterapijos vaidmuo

Chemosensityvumas yra lemiamas smegenų metastazių reakcijos į chemoterapinius vaistus faktorius [25]: smegenų metastazės dažnai reaguoja taip pat kaip pirminis navikas bei ekstrakranijinės metastazės; geresni atsako rodikliai stebimi gydant naujai diagnozuotus, dar chemoterapijos negavusius pacientus; atsako į smegenų bei sisteminio vėžio gydymą rodikliai mažėja skiriant antro bei trečio pasirinkimo vaistus; daugelio chemoterapijai jautrių navikų (smulkialąstelinio plaučių vėžio, embrioninių ląstelių navikų, limfomų) metastazių į smegenis atsakas į chemoterapiją yra panašus kaip į spindulinę terapiją. Praėjimas pro hemoencefalinį barjerą yra apribojantis faktorius mikro-metastazėms gydyti bei molekulinis taikinius veikiantiems preparatams skirti. Spindulinės terapijos kombinacija su chemoterapija gali pagreitinti reakciją į gydymą ir / arba pailginti išgyvenamumą be progresavimo, bet ne bendrą išgyvenamumą [40–42] (I klasės įrodymas).

Nauji gydymo metodai

Nauji smegenų metastazių gydymo metodai, kurie kol kas yra tyrinėjimų stadijoje, apima tiek lokalius, tiek sisteminius gydymo būdus.

Pažangi pooperacinio lokalaus švitinimo metodika yra Gliosite spindulinės terapijos sistema, kurią sudaro pripučiamas balionas, kuris patalpinamas rezekcijos ertmėje tumoro šalinimo metu ir užpildomas Jodo-125 vandeniniu tirpalu. Skiriama iki 60 Gy dozė 1 cm atstumu, ir įtaisas po 3–6 dienų gydymo išimamas. JAV baigtas multicentrinis II fazės tyrimas su pacientais, turinčiais vieną smegenų metastazę, kurio preliminarūs rezultatai rodo, kad ši procedūra yra palyginti saugi ir gali reikšmingai sumažinti lokalių recidyvų dažnį [43]. Neseniai JAV pradėtas klinikinis tyrimas apie lokalią chemoterapiją, naudojant BCNU-impregnuotus biodegruojančius polimerus, kurie patalpinami į rezekcijos ertmę.

Tiriami nauji citotoksiniai vaistai, tokie kaip temozolomidas, fotemustinas ir kapecitabinas, tiek vieni, tiek kombinacijose įvairių navikų rūšių smegenų metastazėms gydyti [25]. Iš molekulinis taikinius veikiančių preparatų, gauti preliminarūs padrąsinantys rezultatai gydant metastazes į smegenis iš plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžio ge-

fitinibu (ZD 1839), geriamuoju epidermio augimo faktoriaus receptorių tirozinkinazės inhibitoriumi [44]. Netoli-moje ateityje bus galima atlikti klinikinius tyrimus su naujais molekuliniais preparatais, veikiančiais angiogenezę ir / arba proliferaciją ir / arba apoptozę.

REKOMENDACIJOS IR GEROS PRAKTIKOS NUORODOS

Diagnostika

Jei pacientui, sergančiam sisteminio vėžiniu susirgimu, pasireiškia neurologiniai simptomai ir / arba požymiai, visada reikia įtarti metastazes į smegenis. Rekomenduojama detali anamnezė bei medicininis ištyrimas, ypač atkreipiant dėmesį į sisteminės ligos buvimą / aktyvumą bei bendrą fizinę būklę (funkcinės būklės įvertinimas). Visos šios rekomendacijos yra Geros praktikos nuorodos.

Kompiuterinė tomografija (įskaitant ir dvigubos dozės užlaikytą kontrastavimą) yra mažiau vertinga nei MRT, tačiau jos pakanka, jei randamos daugybinės smegenų metastazės. Kontrastinė MRT indikuotina, kai: a) svarstoma apie chirurginį ar radiochirurginį gydymą, kontrastinėje KT stebimos viena arba dvi metastazės, ir Karnofskio funkcinė būklė (KPS) 70; b) kontrastinė KT yra neigiami, tačiau anamnezė ir objektyvi būklė verčia galvoti apie smegenų metastazes pacientui su nustatyta piktybine liga; c) KT nėra įtikinama ekskliuduojant nenavikinius židinius (abscesus, infekcijas, demielinizuojančias ligas bei kraujagyslinius pažeidimus). Visos šios rekomendacijos yra B lygio. Difuzijos MRT naudinga žiedo pavidalu kaupiančių kontrastą židinių diferencinėje diagnostikoje (C lygio rekomendacija). EEG indikuotina pacientams, patyrusiems traukulius, kurie negali būti klasifikuojami kaip epileptiniai (Geros praktikos nuoroda) (1 lentelė).

Histologinė diagnozė (gaunama stereotaksinės ar atviros operacijos būdu) turėtų būti nustatoma, jei 1) pirminis navikas nėra žinomas, 2) sisteminis navikas yra gerai kontroliuojamas, ir pacientas ilgai išgyvena, 3) MRT židinių vaizdas nėra tipiškas smegenų metastazėms, 4) yra klinikinis absceso įtarimas (karščiavimas, meningizmas) (B lygio rekomendacija). Pacientams, kurių pirminis navikas nėra žinomas, daugelio darbo grupės narių nuomone, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos / pilvo KT bei mamografiją, tačiau tolesnis platus ištyrimas, nesant specifinių simptomų ar indikacijų iš smegenų biopsijos, nerekomenduojamas (Geros praktikos nuoroda). FDG PET gali būti naudinga aptinkant pirminį naviką (Geros praktikos nuoroda). Histopatologiniai smegenų metastazės tyrimai gali duoti vertingos informacijos nurodant tikėtiną pirminio susirgimo organą šaltinį ir planuojant tolesnį specializuotą ištyrimą: šiuo atžvilgiu naudingas imunohistocheminis dažymas, siekiant nustatyti audiniui, organui ar tumorui specifinius antigenus (Geros praktikos nuoroda). Smegenų skysčio citologija tiriama, kai įtariamas kartu esantis karcinomatosis meningitas (Geros praktikos nuoroda).

Palaikomasis gydymas

Deksametazonas yra pasirinktinis kortikosteroidas, pakanka jį skirti du kartus per dieną (Geros praktikos nuoroda). Daugeliu atvejų pradinė dozė neturėtų viršyti 4–8 mg per dieną, tačiau pacientams su išreikštais simptomais, įskaitant pakitusią sąmonę ar kitus padidėjusio intrakranijinio slėgio požymius, gali padėti didesnės dozės, pavyzdžiui, 16 mg/dieną ar dar daugiau (B lygio rekomendacija). Mažinti dozę galima bandyti praėjus savaitei nuo gydymo pradžios; jei įmanoma, steroidus reikėtų nutraukti per dvi savaites. Jei visiškai nutraukti steroidų neįmanoma, reikėtų ieškoti mažiausios galimos dozės. Asimptomiems pacientams steroidų skirti nereikia. Steroidai gali sumažinti ūmius spindulinio gydymo šalutinius poveikius. Visos šios rekomendacijos yra Geros praktikos nuorodos.

Vaistai nuo epilepsijos neturėtų būti skiriami profilaktiškai (A lygio rekomendacija). Pacientams, kuriems kartoja epilepsijos priepuoliai ir kartu reikia skirti chemoterapiją, reikėtų vengti fermentus indukuojančių vaistų nuo epilepsijos (B lygio rekomendacija).

Pacientams su venų tromboembolija MMMH yra efektyvūs ir gerai toleruojami tiek pradinei terapijai, tiek antrinei profilaktikai (A lygio rekomendacija). Gydymą antikoaguliantais rekomenduojama tęsti nuo 3 iki 6 mėnesių (Geros praktikos nuoroda). Operuojamiems pacientams rekomenduojama giliųjų venų trombozės profilaktika (B lygio rekomendacija).

Vienos smegenų metastazės gydymas

Pacientams su viena smegenų metastaze prieinamoje vietoje reikėtų svarstyti chirurginės rezekcijos galimybę, ypač jei metastazė didelė, yra ryškus masės efektas ir yra obstrukcinė hidrocefalija (Geros praktikos nuoroda). Operacinis gydymas rekomenduojamas, kai nėra sisteminio susirgimo ar jis kontroliuojamas, ir Karnofskio funkcinės būklės įvertis yra 70 ar daugiau balų (A lygio rekomendacija). Kai įmanoma kombinuota vienos smegenų metastazės ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos (I ir II stadijos) rezekcija, pirma reikėtų operuoti smegenų metastazę, o tarpas tarp operacijų neturėtų viršyti 3 savaitių (Geros praktikos nuoroda). Pacientams, sergantiems diseminuota, tačiau kontroliuojama sisteminė liga (pvz., metastazėmis kaulų čiulpuose iš krūties vėžio) arba turintiems spindulinei terapijai atsparų pirminį naviką (melanoma, inkstų karcinoma, gaubtinės žarnos vėžiu), gali padėti operacinis gydymas (Geros praktikos nuoroda). Tam tikriems pacientams naudingas operacinis recidyvo gydymas (C lygio rekomendacija).

Apie stereotaksinę radiochirurgiją reikėtų galvoti pacientams, kurių metastazių skersmuo 3–3,5 cm, ir / arba jos lokalizuojasi svarbiose žievės zonose, pamato branduoliuose, smegenų kamiene, ar turintiems kitų susirgimų, dėl kurių negali būti operuojami (B lygio rekomendacija). Gama peilis ir linijinis greitintuvas (Linac) yra vienodai efektyvūs (B lygio rekomendacija). SRC gali būti efektyvi esant recidyvui po taikytos spindulinės terapijos (B lygio rekomendacija).

Papildomos VSST reikšmę po operacijos ar radiochirurgijos dar reikia nustatyti. Jei sisteminės ligos nėra ar ji kontroliuojama, ir Karnofskio funkcinės būklės įvertis yra 70 ar daugiau balų, galima arba susilaikyti nuo pirminės VSST, jei pacientas atidžiai sekamas, atliekant dažnus (kas 3–4 mėnesius) kontrolinius MRT tyrimus, arba skirti anksčiau VSST 1,8–2 Gy frakcijomis iki suminės 40–55 Gy dozės, siekiant išvengti vėlyvo neurotoksiškumo (Geros praktikos nuoroda).

Viena visų smegenų spindulinė terapija yra pasirinkimo metodas pacientams, sergantiems aktyvia sisteminė liga ir / arba esantiems blogos funkcinės būklės; jiems reikėtų taikyti hipofrakcinius režimus, pvz., 30 Gy per 10 kartų arba 20 Gy per penkis kartus (B lygio rekomendacija). Vyresniems pacientams, kurių funkcinė būklė prasta, reikėtų susilaikyti nuo VSST ir skirti tik palaikomąjį gydymą (Geros praktikos nuoroda).

Dauginių smegenų metastazių gydymas

Pacientams, turintiems ne daugiau kaip tris metastazes, esantiems geros funkcinės būklės (KPS 70 ar daugiau balų) ir su kontroliuojama sisteminė liga, stereotaksinė radiochirurgija yra alternatyva VSST (B lygio rekomendacija), tuo tarpu chirurginę rezekciją galima rinktis, kai židiniai yra pasiekiamoje zonoje (C lygio rekomendacija). Pacientams su daugiau nei trimis smegenų metastazėmis pasirinktinis gydymo metodas yra VSST hipofrakciniiais režimais (B lygio rekomendacija). Prikaustytiems prie lovos pacientams reikėtų susilaikyti nuo aktyvios spindulinės terapijos skyrimo, ir apsiriboti tik palaikomoju gydymu (Geros praktikos nuoroda).

Chemoterapijos vaidmuo

Chemoterapija turi būti pradinis pacientų, turinčių chemosensityvių navikų, tokių kaip smulkialąstelinio plaučių vėžio, limfomų, embrioninių ląstelių navikų ir krūties vėžio, metastazių smegenyse, gydymo metodas, ypač iki tol chemoterapija negydytų pacientų arba jei dar yra efektyvi pirminio naviko chemoterapijos schema (Geros praktikos nuoroda). Spindulinė terapija, su arba be chemoterapijos, išlieka pasirinkimo metodas pacientams, kuriems reikia palengvinti neurologinius simptomus (Geros praktikos nuoroda).

Nuorodos bus peržiūrimos ir atnaujinamos mažiausiai kas dvejus metus.

INTERESŲ KONFLIKTAI

Nė vienas darbo grupės narys, įskaitant pirmininką, neturėjo interesų konfliktų jokia forma.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2006; 13: 674–81.