

УДК 616-006.6

Результаты хирургического лечения при метастазах рака легкого в головной мозг

Качиев Нурлан Толобекович, врач отделения нейрохирургии №1
Дюшеев Буранбек Джамгырчиевич, д.м.н., проф., зав. отделением нейрохирургии №1
Козубаев Уланбек Усенбекович, врач отделения нейрохирургии №1
Козьмина Ю.В.

Национальный Госпиталь Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики

Резюме. В данной статье проведен ретро-проспективный анализ 43 больных с метастатическим поражением головного мозга (МППГМ), за период 2002-2016гг. прооперированные в отделениях нейрохирургии №1 и №2 Национального Госпиталя, первичной опухолью которых диагностирован рак лёгкого. Для достоверности полученных данных, проведена статистическая обработка результатов с использованием пакета статистических программ "Microsoft Excel", с помощью стандартных методов вариационной медико-биологического статистики. Приведены данные выживаемости больных с метастатическим поражением головного мозга (МППГМ). Для анализа продолжительности жизни больных МППГМ использовали таблицу дожития Life-Table (Kaplan Meier) с интервалом в 4 недели. Кумулятивные данные выживаемости вносились в таблицу согласно дате проведенного хирургического вмешательства, дате смерти больного и последней дате дожития живых больных. Расчеты выживаемости проводились относительно даты операции. Среди 43 больных мужчин - 23 (53,5%), женщин - 20 (46,5%). Основная часть (66,8%) больных имели МППГМ в возрасте от 41 до 60 лет. У 22 (51,2%) оперированных установлены одиночные МППГМ, при этом метастатические узлы удалены полностью, наиболее частой локализацией являлась теменная - у 10 (45,5%) и лобная доли - у 8 (36,4%) больных. При наличии множественных (от 2 до 4-х) МППГМ оперировано 21 (48,8%) и чаще всего поражалась височная доля - у 8 (38,1%) больных. Хирургический материал каждого удаленного метастаза подвергался отдельному морфологическому исследованию. Частой морфологической структурой установлены метастазы аденокарциномы у 15 (34,9%) больных: у 7 (46,6%) - с одиночными и у 8 (53,4%) с множественными МППГМ. Метастазы недифференцированного рака установлены у 10 (23,3%) больных, причем все они - множественные. Метастазы малодифференцированного рака отмечены у 9 (20,9%) больных: у 6 с одиночными и у 3 - с множественными МППГМ. Метастазы плоскоклеточного рака выявлен у 9 (20,9%) больных с одиночными метастазами.

Ключевые слова: метастазы, головной мозг, КТ, МРТ, хирургическое лечение

Results of surgical treatment with metastases of the last cancer in the brain head

Kachiev N.T., Djusheev B.D., Kozubaev U.U., Kozmina U.V.

Resume. This article presents a retro-prospective analysis of 43 patients with metastatic brain damage for the period 2002-2016. operated in the departments of neurosurgery №1 and №2 of the National Hospital, the primary tumor of which was diagnosed with lung cancer. For the reliability of the data, the statistical processing of the results using a package of statistical programs "Microsoft Excel", using standard methods of variational medical and biological statistics. The data of survival of patients with metastatic brain damage are presented. Life-Table (Kaplan Meier) with an interval of 4 weeks was used to analyze the life expectancy of patients with metastatic brain damage. Cumulative survival data were included in the table according to the date of surgery, the date of death of the patient and the last date of survival of living patients. Survival calculations were carried out relative to the date of surgery. Among 43 sick men - 23 (53.5%), women - 20 (46.5%). The main part (66.8%) of patients had metastatic damage at the age from 41 to 60 years. In 22 (51.2%) operated single brain metastatic were established, while metastatic nodes were removed completely, the most frequent localization was parietal - in 10 (45.5%) and frontal lobe - in 8 (36.4%) patients. In the presence of multiple (from 2 to 4) brain metastatic nodules, 21 (48.8%) were operated on and the temporal lobe was most often affected - in 8 (38.1%) patients. Surgical material each remote metastasis were subjected to certain morphological study. Frequent morphological structure established adenocarcinoma metastases in 15 (34.9%) patients: 7 (46.6%) - with single and 8 (53.4%) with multiple metastatic brain damage. Metastases of undifferentiated cancer were found in 10 (23.3%) patients, all of them - multiple. Metastases of poorly differentiated cancer were noted in 9 (20.9%) patients: in 6 with single and in 3 - with multiple metastatic brain damage. Metastasis of squamous cell carcinoma was detected in 9 (20.9%) patients with single metastases.

Keywords: brain, CT, MRI, metastasis

Рак легкого занимает первое место не только в структуре онкологических заболеваний у мужчин [1,6,12,13, 22], но и по частоте среди новообразований, метастазирующих в головной мозг (ГМ)[3,6, 12, 15,

18,19, 22,23]. По данным Алешина В.А. с соавт. (2016) и в работе YamanaKaR. (2011) отмечено, что от 40% до 60% пациентов, страдающих раком легкого, имеют метастазы в ГМ, обнаруженные как клинически, так и при аутопсии [6].

Одиночные МПГМ развиваются у 50% больных с немелкоклеточным раком легкого [19]. Однако оптимальное лечение для первично диагностированного одиночного МПГМ до сих пор ещё далеко от совершенства [19]. По данным KromerC. et al (2017) на основании общеклинического обследования и данных КТ, множественные метастазы рака легкого в ГМ выявлены у 58,5% больных [11, 20]. С внедрением в практику МРТ, множественные метастазы в ГМ стали выявлять уже более чем у 80% больных [7, 10, 20]. За период 2005–2015 гг. в НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина прооперировано 97 больных раком легкого с МПГМ, различной гистологической структуры: аденокарциномой – у 66 % больных, плоскоклеточный рак – у 26 %, мелкоклеточный рак – у 6 %, и крупноклеточный рак – у 2 % больных [6]. По результатам Банова С.М. (2017) из 579 больных раком различной локализации, МПГМ выявлены у 27,9% при немелкоклеточном раке легкого [2]. Увеличение числа больных с МПГМ объясняется улучшением результатов лечения вследствие улучшения современных методов обследования [14, 16,17].

Цель и задачи

С целью улучшения результатов хирургического лечения и увеличения продолжительности жизни больных с МПГМ, проведен анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных в зависимости от гистологической структуры, количества и локализации метастатических узлов в ГМ.

Материалы и методы исследования

За период 2002–2016 гг. в отделениях нейрохирургии №1 и №2 находилось на лечении 43 больных с МПГМ, по полу: мужчин – 23 (53,5%), женщин – 20 (46,5%). В ясном сознании поступили в стационар 32 (74,4%) из 43 больных. Остальные 13 (25,6%) больных госпитализированы с различными нарушениями уровня сознания от лёгкого оглушения до сопора.

Одиночные МПГМ в предоперационном периоде, выявили у 22 (44,0%) из 43 больных методами нейровизуализации, а множественные МПГМ в количестве метастатических узлов от 2 до 4 у 21 (56,0%) больных.

Хирургический материал каждого удаленного метастаза подвергался отдельному морфологическому

исследованию. Препараты осматривались через светооптический микроскоп тринокуляр марки "Tension» со встроенной камерой Industrial Digital Camera (8.0MP/2.5 COLORUSB 2.0) APTINACMOSENSOR. Обработка микрофотографий проводилась в программе Image View UCOS 08000KPB в 100 и 400 кратном увеличении.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ "Microsoft Excel", с помощью стандартных методов вариационной медико-биологической статистики [8,9].

Кумулятивные данные выживаемости вносились в EXCEL таблицу согласно дате проведенного хирургического вмешательства, дате смерти больного и последней дате дожития живых больных. Расчеты выживаемости проводились относительно даты операции. Для анализа продолжительности жизни больных МПГМ использовали таблицу дожития Life-Table (Kaplan Meier) с интервалом в 4 недели [8,9].

Оценку распределения Пирсона (хи – квадрат), Стьюдента и Фишера проводили согласно рекомендациям Орлова А.И. (2004) [4]. Для сравнения статистической достоверности разницы между кривыми выживаемости больных МПГМ использовали логранговский тест с пакетом программы SPSS Statistics. За уровень статистической достоверно значимой разницы принимался критерий $p < 0,05$ [5,9].

Результаты: У 22 (51,2%) оперированных больных с одиночными МПГМ метастатические узлы удалены полностью, по локализации они распределились следующим образом: в лобной доле – 8 (36,4%); в теменной – 10 (45,5%); в височной – 2 (9,1%); в затылочной доле – 1 (4,5%); в мозжечке – 1 (4,5%) больных. Отсюда можно заключить, что при одиночном МПГМ наиболее частой локализацией является теменная (45,5%) и лобная (36,4%) доли (Таблица 1).

При наличии множественных (от 2 до 4-х) МПГМ оперировано 21 (48,8%) из 43 больных с локализацией: у 3 (14,3%) – в лобной доле, у 4 (19,0%) – в теменной, у 8 (38,1%) – в височной, у 4 (19,0%) – в затылочной доле, у 2 (9,5%) – в мозжечке. В этой группе у 7 (16,3%) из 43 больных в каждой операции удалено большее (2/3 и более) количество метастатических узлов. Для множественных МПГМ с наличием от 2 до 4-х метастатических узлов чаще всего поражается височная (38,1%) доля ГМ.

Медиана выживаемости для 43 больных с МПГМ при раке легкого составила $12,0 \pm 0,77$ недель.

Таблица 1- Распределение больных в зависимости от количества и локализации МПГМ .

Количество узлов	ВСЕГО	Локализация МПГМ: абсолютные цифры (%)				
		Лобная	Теменная	Височная	Затылочная	Мозжечок
Одиночный узел	22	8(36,4)	10 (45,5)	2(9,1)	1(4,5)	1(4,5)
От 2 до 4-х узлов включительно	21	3(14,3)	4 (19,0)	8 (38,1)	4 (19,0)	2(9,5)
ВСЕГО:	43	11 (25,6)	14 (32,6)	10 (23,3)	5(11,6)	3(7,0)

Метастазы аденокарциномы верифицированы у 15 (34,9%) больных: у 7 (46,6%) – с одиночными и у 8 (53,4%) с множественными МПГМ. Метастазы недифференцированного рака установлены у 10 (23,3%) больных, причем все они – множественные. Метастазы малодифференцированного рака отмечены у 9

(20,9%) больных: у 6 с одиночными и у 3 – с множественными МПГМ. Метастазы плоскоклеточного рака выявлен у 9 (20,9%) больных, причём все они – одиночные, таблица 2.

Таблица 2- Распределение больных МПГМ в зависимости от гистологической структуры и от количества метастатических узлов (p<0,005).

Количество больных МПГМ после хирургического лечения, Абсолютные цифры (%)			
Гистологическая структура	Количество больных	Количество узлов	
		Одиночный узел	от 2 до 4-х узлов
Метастаз аденокарциномы	15 (34,9)	7 (46,6)	8 (53,4)
Метастаз недифференцированного рака	10 (23,3)	-	10 (100)
Метастаз малодифференцированного рака	9 (20,9)	6	3
Метастаз плоскоклеточного рака	9 (20,9)	9	-
ВСЕГО:	43 (100)	22 (51,2)	21 (48,8)

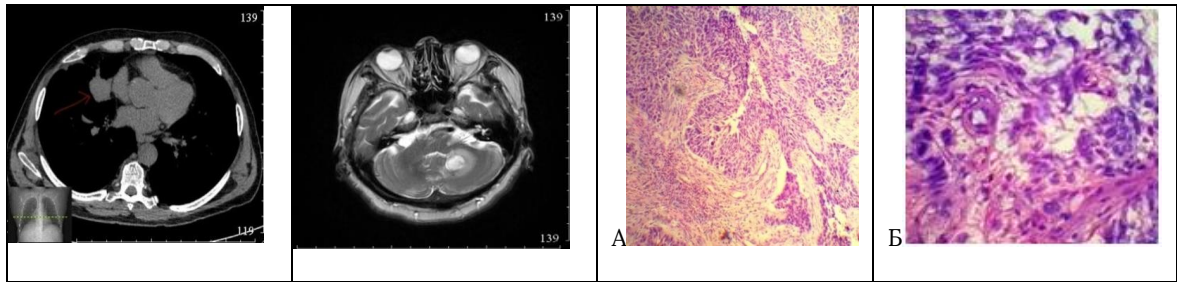


Рисунок 1-Первичная опухоль в правом лёгком КТ - данные за объемное образование средней доли правого легкого (бронхогенный рак) с одиночным метастатическим узлом в левом полушарии мозжечка. Гистологически верифицирован плоскоклеточный рак. А- 100х увеличение. Б-400х увеличение.

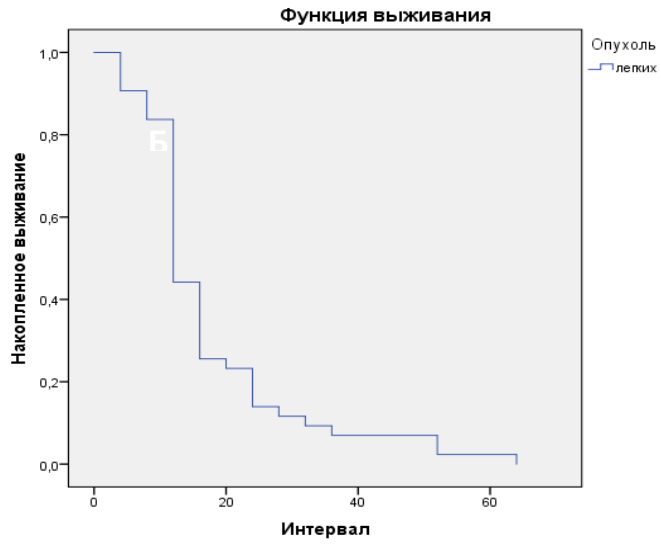


Рисунок 2- Выживаемость больных МПГМ с LifeTable (Kaplan-Meier)

Таблица дожития

Метастаз	Время	Состояние	Кумулятивная выживаемость		Кол-во кумулятивных событий	Число оставшихся наблюдений
			Оценка	Стандартная ошибка		
Рак легких						
1	4,0	1	-	-	1	42
4	4,0	1	90,7	4,4	4	39
7	8,0	1	83,7	5,6	7	36
24	12,0	1	44,2	7,6	24	19
32	16,0	1	25,6	6,7	32	11
33	20,0	1	23,3	6,4	33	10
37	24,0	1	14,0	5,3	37	6
38	28,0	1	11,6	4,9	38	5
39	32,0	1	9,3	4,4	39	4
40	36,0	1	7,0	3,9	40	3
42	52,0	1	2,3	2,3	42	1
43	64,0	0	,00	,00	43	0

ВЫВОДЫ:

1. При раке легкого с одиночными МПГМ наиболее частой локализацией является теменная (45,5%) и лобная (36,4%) доли. Для множественных МПГМ с

наличием от 2 до 4-х метастатических узлов чаще всего поражается височная (38,1%) доля ГМ.

2. Метастазы аденокарциномы превалировали (34,9%) над остальными. Они встречаются при одиночных в (46,6%) и множественных (53,4%) МПГМ.

Литература:

1. Алешин В.А., Карахан В.Б., Бекашев А.Х. и др. Метастазы рака легкого в головной мозг – роль нейрохирургического этапа лечения. Опухоли головы и шеи. 2016. Том 6, № 2 С. 42-49.
2. Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения. «РМЖ» №16. 2017. С. 1181-1185.
3. Войнарович А.О., Михина З.П., Кассиль В.Л. и др. Диагностика и лечение метастатического поражения нервной системы у онкологических больных. // Российский онкологический журнал. - 2002. – №4. С. 25-30.
4. Панова А.Ю., Толстых Л.В., Огнерубов Н.А. Кибер –нож терапия множественных метастазов в головной мозг при раке лёгких. Вестник ТГУ.Т 20. Выпуск 6. 2015.
5. Розуменко В.Д., Хоменко А.В., Тяглый С.В. и соавт. Лазерная термодеструкция: интраоперационное применение при внутримозговых опухолях полушарий большого мозга. // Материалы III съезда нейрохирургов России. Санкт- Петербург, 4-8 июня 2002 г. - С. 144.
6. Саркисова Д.С. и Перова Ю.Л.-М.: Медицина, 1996. -544с.
7. Сидоренко В.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике и моделировании нейрохирургических вмешательств при метастазах опухолей в головной мозг. Дисс. канд. мед. наук. 14.00.19. Москва-2009.
8. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и Здравоохранение №5, 2017. С. 5-28.
9. Altman D.G. Practical statistics for medical research. New York: Chapman & Hall/CRC; 1991. pp. 365-396. Am Fam Physician. 2016 Feb 1; 93(3):211-7.
10. Elaimy A.L., Thumma S.R., Lamm A.F. et al. Long-term survival in a patient with multiple brain metastases from small-cell lung cancer treated with gamma knife radiosurgery on four occasions: a case report. World Journal of Surgical Oncology 2011;69. 1-9.
11. Ferguson S.D., Zheng S., Xiu J., et al. Sawaya R. Profiles of brain metastases: Prioritization of therapeutic targets. Int J Cancer. 2018. Dec 1; 143(11):3019-3026.
12. Giaccone G., Debryne C., Felip E. Phase III Study of Adjuvant Vaccination with Bec2/Bacille Calmette-Guerin in Responding Patients with Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). Journal of Clinical Oncology. Vol 23. Number 28. October 1 2005. pp. 6854-6863.
13. Goetz P, Ebinu J, Roberge D, and Zadeh G. Current standards in the management of cerebral metastases, Int. J. of Surgical Oncology, 2012, vol.2. pp. 1-9.
14. Harsh G.R. et al. Neurosurgery Clinics of North Americ (July 1996) Pages 337-570.
15. Hartgerink D, van der Heijden B, De Ruyscher D et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Patients with Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Indications, Decision Tools and Future Directions. Front Oncol. 2018 May 9; 8:154. pp.1-12.
16. Hayat M.A. Tumors of the Central Nervous System, Volume 3. Brain Tumors (Part 1). 2011. Springer Science Business Media B.V. 382 p.
17. Hayat M.A. Tumors of the Central Nervous System, Volume 4. Brain Tumors (Part 2). 2012. Springer Science Business Media B.V. 386 p.
18. Heon S., Yeap B.Y., Britt G.J. et al. Development of Central Nervous System Metastases in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Somatic EGFR Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib. Clin Cancer Res. 2010 Dec 1; 16(23): 5873-5882.
19. Hu C., Chang E.L., Hassenbusch S.J. et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. Cancer. 2006 May 1; 106(9):1998-2004. In book: Tumor Metastasis. 2016. pp. 44-54.
20. Kromer C., Xu J., Ostrom Q.T., Gittleman H. et al Sawaya R. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010-2013: a population-based study. J Neurooncol. 2017. Aug; 134(1):55-64.
21. Lukas R.V., Gondi V., Kamson D.O. et al. State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain Metastases. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 41), pp: 71223-71233.
22. Lukas R.V., Wu J., Dey M. et al. A Survey of the Neuro-Oncology Landscape. J Clin Neurol. 2018 Jan; 14(1): 8-15.
23. Nagai A., Shibamoto Y., Yoshida M. et al. Treatment of Single or Multiple Brain Metastases by Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy Using Helical Tomotherapy. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 6910-6924.