

Качиев Н.Т., Дюшеев Б.Д., Мамытов Ч.Ж.

**ӨПКӨ РАГЫНЫН МЭЭДЕГИ МЕТАСТАЗДАРЫНЫН
ГИСТО-ТОПОГРАФИЯЛЫК МҮНӨЗДӨМӨЛӨРҮ ЖАНА
ХИРУРГИЯЛЫК ДАРЫЛООНУН НАТЫЙЖАЛАРЫ**

Качиев Н.Т., Дюшеев Б.Д., Мамытов Ч.Ж.

**ГИСТО-ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ
РАКА ЛЕГКОГО В ГОЛОВНОЙ МОЗГ**

N.T. Kachiev, B.D. Dyusheev, Ch.J. Mamytov

**HISTO-TOPOGRAPHIC CHARACTERISTICS
AND RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR LUNG
CANCER METASTASES IN THE BRAIN**

УДК: 611.018/616.8-089+616-006/616.24

Биздин изилдөөбүздө 2002-жылдан 2016-жылга чейин, Улуттук госпиталдын нейрохирургиялык бөлүмдөрүндө мээдеги өпкө рагынын метастатикалык жабыркоолору бар 43 бейтапка ретроспективдүү жана перспективдүү талдоо жүргүзүлдү. Ишенимдүү натыйжаларды алуу үчүн статистикалык маалыматтар Microsoft Excel программасын жана вариативдик биомедициналык статистиканын ыкмаларын колдонуу менен иштелип чыккан. Биздин изилдөөдө пациенттердин аман калуу натыйжалары алынды. Life-Table (Kaplan Meier) таблицасы мээдеги өпкө рагынын метастатикалык жабыркоолору менен ооруган адамдардын жашоосунун узактыгын изилдөө үчүн негиз болгон. Аман калуунун натыйжалары күндөргө бөлүнгөн таблицадан жазылды: операциялар, өлүмдөр жана тириүү бейтаптардын аман калышы. Бул учурда, аман калуу операциянын күнүнө жараша эсептелген. 43 пациенттин ичинен пациенттин ичинен 23(53,5%) эркектер, 20 учурларда (46,5%) аялдар болгон. Көпчүлүк учурларда (66,8%) 41 жаштан 60 жашка чейинки бейтаптар болгон. Мээдеги өпкө рагынын метастатикалык жабыркоолору 22(51,2%) бейтапта бир түйүндүү болгон жана бул учурда метастатикалык түйүндөр толугу менен алынып салынган. Жайгашуусу боюнча: 10(45,5%) учурда мээнин төбөсүндөгү шишиктер жана 8(36,4%) учурда мээнин чекесиндеги шишиктер басымдуулук кылган. Көп түйүндүү (2-4) метастатикалык шишиктер 21(48,8%) бейтапта кездешкен жана алардын ичинен 8(38,1%) учурда мээнин чыккыында кездешкен. Гистологиялык түзүлүшү боюнча аденокарциноманын метастаздары 15(34,9%) бейтапта таралган: 7 учурда (46,6%) бир түйүндүү жана 8(53,4%) учурда көп түйүндүү шишиктер болгон.

Негизги сөздөр: метастаздар, мээ, компьютердик томография, магниттик томография, аденокарцинома, хирургиялык дарылоо.

В нашем исследовании в период с 2002 по 2016 гг. подвергнуты ретроспективному и проспективному анализу 43 прооперированных больных в нейрохирургических отделениях Национального Госпиталя с метастатическим поражением головного мозга (МППМ), первичным источником метастазирования был рак лёгкого. С целью получения более достоверных результатов, проводилась обработка статистических данных с применением программы «Microsoft Excel» и методов вариационной медико-биологической статистики. Нами получены результаты выживаемости больных с МППМ. Таблица дожития Life-Table (Kaplan Meier) с интервалом в 4 недели была взята за основу проводимого исследования продолжительности больных с МППМ. Результаты выживаемости фиксировались в таблице, разделенную на даты: операции, смерти и дожития живых больных. При этом выживаемость рассчитывалась согласно даты хирургического вмешательства. Из 43 пациентов в 23(53,5%) случаях были мужчины, в 20 (46,5%) случаях женщины. Большую часть (66,8%) с МППМ составили пациенты в возрасте от 41 до 60 лет. У 22 (51,2%) прооперированных больных диагностированы одиночные МППМ, при этом метастатические узлы удалялись тотально. По локализации преобладали теменная доля в 10(45,5%) случаях и лобная доля - в 8(36,4%) случаях. С множественными МППМ от (от 2 до 4-х) метастатических узлов прооперировано 21 (48,8%) пациентов с наиболее частой локализацией в височной доле - у 8(38,1%) больных. Удаленные фрагменты метастатических узлов подвергались отдельному гистологическому исследованию. Наиболее частой гистологической структурой явились метастазы аденокарциномы в 15(34,9%) случаях: с одиночными в 7 (46,6%) случаях и в 8(53,4%) случаях с множественными МППМ.

Ключевые слова: метастазы, головной мозг, компьютерная томография, магнитная томография, аденокарцинома, хирургическое лечение.

In our study, between 2002 and 2016, 43 operated patients in the neurosurgical departments of the National Hospital with metastatic brain damage (MPGM) were subjected to retrospective and prospective analysis. The primary source of metastasis was lung cancer. In order to obtain more reliable results, statistical data were processed using the Microsoft Excel program and methods of variational medical and biological statistics. We have obtained the results of survival in patients with MPGM. The life-Table (Kaplan Meier) with an interval of 4 weeks was taken as the basis for the ongoing study of the duration of patients with MPGM. The results of survival were recorded in a table divided by dates: operations, death and survival of living patients. The survival rate was calculated according to the date of surgery. Of the 43 patients, 23 (53.5%) were men, and 20 (46.5%) were women. The majority (66.8%) of patients with MPGM were aged 41 to 60 years. In 22 (51.2%) operated patients, single MPGM was diagnosed, while metastatic nodes were removed completely. By localization, the parietal lobe prevailed in 10 (45.5%) cases and the frontal lobe - in 8 (36.4%) cases. 21 (48.8%) patients with multiple MPGM from (2 to 4) metastatic nodes were operated on with the most frequent localization in the temporal lobe - in 8 (38.1%) patients. Removed fragments of metastatic nodes were subjected to a separate histological study. The most frequent histological structure was metastases of adenocarcinoma in 15 (34.9%) cases: with single in 7 (46.6%) cases and in 8 (53.4%) cases with multiple MPGM.

Key words: metastases, brain, computed tomography, magnetic tomography, adenocarcinoma, surgical treatment.

Рак легкого не только по частоте среди опухолей, метастазирующих в головной мозг (ГМ) [3,6,12, 15,18,19, 22,23] занимает первое место, но и у мужчин с онкологической патологией [1,6,12,13, 22]. В работе Алешина В.А. с соавт. (2016) указано, что до 50% больных, у которых диагностирован рак легкого были выявлены МПГМ, обнаруженные как при клиническом обследовании, так и при аутопсийном исследовании [6]. У более половины больных с установленным немелкоклеточным раком легкого диагностируются зачастую одиночные МПГМ, при этом рациональное лечение до настоящего времени далеко до уровня совершенства [19]. В работе Кромер С. с соавтора. (2017) на основании проведенных клинического исследований, КТ органов грудной клетки, были выявлены множественные метастазы рака легкого в ГМ выявлены в 60% случаях [11, 20]. С совершенствованием МРТ исследований процент выявления МПГМ достиг уже 80% среди больных с диагностированным раком лёгкого [7, 10, 20]. В работе Банова С.М. (2017) из более 500 больных с установленным первичным раком, при немелкоклеточным раке легкого МПГМ обнаружены в 28% случаях [2]. Совершенствование методов исследования в свою очередь увеличило количество вновь выявленных больных с МПГМ [14,

16,17].

Цель и задачи. Нами проведен анализ ближайших и отдаленных результатов лечения в зависимости от морфологической структуры, количества и локализации метастатических узлов для улучшения специализированной нейрохирургической помощи больных с МПГМ.

Материалы и методы исследования. В нашем исследовании в период с 2002 по 2016 гг. подвергнуты ретроспективному и проспективному анализу 43 прооперированных больных в нейрохирургическом отделении Национального Госпиталя с метастатическим поражением головного мозга (МПГМ), первичным источником метастазирования был рак лёгкого. С целью получения более достоверных результатов, проводилась обработка статистических данных с применением программы “Microsoft Excel” и методов вариационной медико-биологического статистики. Нами получены результаты выживаемости больных с МПГМ. Таблица дожития Life-Table (Kaplan Meier) с интервалом в 4 недели была взята за основу проводимого исследования продолжительности больных с МПГМ. Результаты выживаемости фиксировались в таблице, разделенную на даты: операции, смерти и дожития живых больных. При этом выживаемость рассчитывалась согласно даты хирургического вмешательства. Из 43 пациентов в 23 (53,5% случаях были мужчины, в 20 (46,5%) случаях женщины. Большую часть (66,8%) с МПГМ составили пациенты в возрасте от 41 до 60 лет. У 22 (51,2%) прооперированных больных диагностированы одиночные МПГМ, при этом метастатические узлы удалялись тотально. По локализации преобладали теменная доля в 10 (45,5%) случаях и лобная доли - в 8 (36,4%) случаях. С множественными МПГМ от (от 2 до 4-х) метастатических узлов прооперировано 21 (48,8%) пациентов с наиболее частой локализацией в височной доле - у 8 (38,1%) больных. Удаленные фрагменты метастатических узлов подвергались отдельному гистологическому исследованию.

Коэффициенты распределения Пирсона (хи – квадрат), Стьюдента и Фишера проводились по рекомендациям Орлова А.И. (2004) [4]. Статистическая достоверность сравнивалась между кривыми выживаемости больных МПГМ с пакетом программы SPSS Statistics. Критерий $p < 0,05$ был принят за уровень статистической достоверно значимой разницы [5,9].

Результаты: В 22 (51,2%) случаях у больных с одиночными МПГМ метастатические узлы удалены тотально, распределение по локализации было следующим образом: в лобной доле - в 8(36,4%) случаях;

в теменной – в 10(45,5%); в височной – в 2(9,1%); в затылочной доле - в 1(4,5%); в мозжечке - 1(4,5%) случаях. Таким образом, при одиночных МПГМ частой локализацией явились теменная (45,5%) и лобная (36,4%) доли (табл. 1).

При множественных МПГМ (от 2 до 4-х) метастатических узлов оперировано оставшиеся 21 (48,8%) больных: в 3(14,3%) случаях метастатические

узлы выявлены в лобной доле, в 4(19,0%) - в теменной, в 8(38,1%) - в височной, в 4(19,0%) - в затылочной доле, в 2 (9,5%) случаях мозжечке. В данной группе в 7 (16,3%) случаях из 43 больных при проведении хирургического вмешательства удалено (2/3 и более) количества метастатических узлов. Для множественных МПГМ наиболее часто поражалась височная доля - в (38,1%) случаях.

Таблица 1

Количество больных в зависимости от 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)

По морфологическому строению метастазы аденокарциномы установлены в 15(34,9%) случаях: в 7 (46,6%) - с одиночными и в 8(53,4%) с множественными МПГМ. В 10(23,3%) случаях диагностированы метастазы недифференцированного рака, при этом все они – при множественных МПГМ. В 9(20,9%) случаях

верифицированы метастазы малодифференцированного рака: в 6 случаях с одиночными и в 3 с множественными МПГМ. В 9 (20,9%) случаях установлены метастазы плоскоклеточного рака у больных причём с одиночными МПГМ (табл. 2).

Таблица 2

Гистологическая структура и количество метастатических узлов ($p < 0,005$) у больных с МПГМ

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)

Ниже приведен рисунок 1, на котором диагностирован бронхогенный рак лёгкого с метастазом в левое полушарие мозжечка и гистологически верифицированным плоскоклеточным раком.

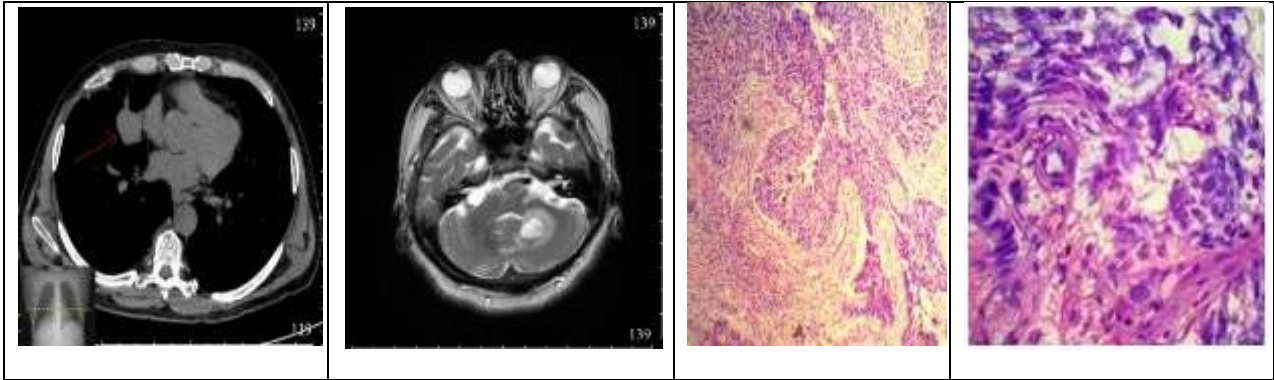


Рис. 1.

Ниже приведен рисунок 2 и таблица 3, для 43 больных с МПГМ при раке легкого с медианой выживаемости, которая составила $12,0 \pm 0,77$ недель.

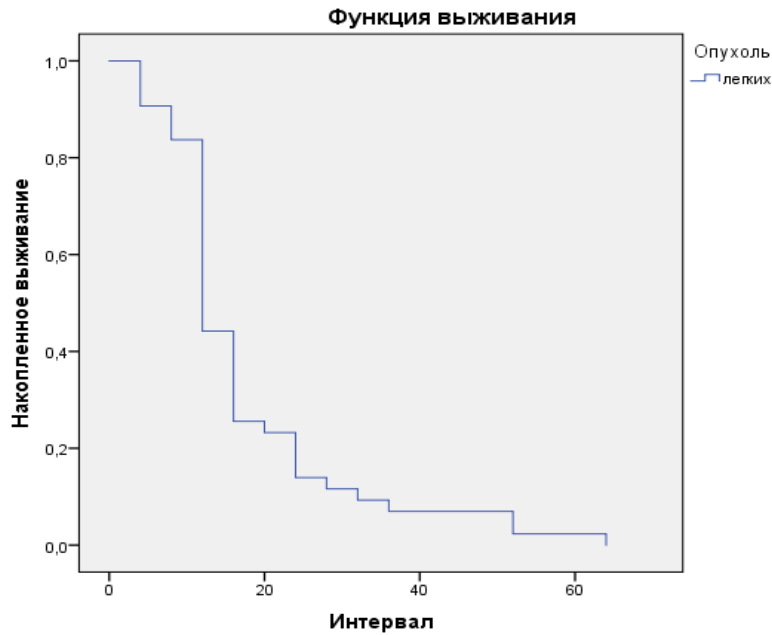


Рис. 2. Выживаемость больных МПГМ с Life Table (Kaplan-Meier).

Таблица 3

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. Одиночные МПГМ при раке легкого часто (45,5%) локализируются в теменной доле и лобной (36,4%) долях. Височная доля головного мозга до 38,1% поражается при множественных МПГМ с наличием от 2 до 4-х метастатических узлов.

2. Среди метастатических поражений головного мозга распространенной гистологической структурой является аденокарциномы: при одиночных в 46,6% и при множественных до 53,4% случаях.

Литература:

- 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.
- Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения. «РМЖ» №16. 2017. - С. 1181-1185.
- Войнаревич 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.
- Панова А.Ю., Толстых Л.В., Огнерубов Н.А. Кибер-нож терапия множественных метастазов в головной мозг при раке лёгких. Вестник ТГУ. - Т.20. - Вып. 6. 2015.
- 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.
- Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. - М.: Медицина, 1996. - С. 544.
- 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.
- 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.
- 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): - P. 211-217.
- 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. - P.1-9.
- 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). - P.3019-3026.
- Giaccone G., Debruyne 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. Vol23. Number28. October1 2005.-P.6854-6863.
- 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. - P. 1-9.
- Harsh G.R. et al. Neurosurgery Clinics of North America (July 1996). - P.337-570.
- 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. - P.1-12.
- Hayat M.A. Tumors of the Central Nervous System, Volume 3. Brain Tumors (Part 1). 2011. Springer Science Business Media B.V. -P.382.
- Hayat M.A. Tumors of the Central Nervous System, Volume 4. Brain Tumors (Part 2). 2012. Springer Science Business Media B.V. - P.386.
- 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): - P.5873-5882.
- 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. - P.44-54.
- 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): - P.55-64.
- 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). - P. 71223-71233.
- Lukas R.V., Wu J., Dey M. et al. A Survey of the Neuro-oncology Landscape. J Clin Neurol. 2018 Jan; 14(1).-P.8-15.
- 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. - P. 6910-6924.