

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ОПУХОЛЕЙ
В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Е.В. Гормолысова, С.В. Чернов, А.Б. Дмитриев, А.В. Калиновский, Д.А. Рзаев

ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

Проанализированы данные литературы по метастатическому поражению головного мозга. Целью обзора является попытка определения оптимальной тактики хирургического лечения множественных метастазов в головной мозг, так как в настоящее время у пациентов с множественными метастазами стандартный подход к лечению отсутствует.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, нейрохирургия, онкология, радиохirurgия, лучевая терапия

The literature data concerning brain metastatic disease have been analyzed. The aim of this literature review is to determine the optimal surgical treatment strategy at patients with multiple brain metastases, because there are no standard treatment schemes for such patients nowadays.

Key words: brain metastases, neurosurgery, oncology, radiosurgery, radiotherapy

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности трудоспособного населения, составляя 13,8%. Число пациентов с онкологическими заболеваниями растет, увеличивается число больных с метастатическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС). Причинами роста числа больных с метастазами в головной мозг являются общий рост числа больных онкологическими заболеваниями, увеличение продолжительности жизни таких пациентов, успехи в лечении рака и улучшение качества нейровизуализации [2, 5].

Частота метастатического поражения центральной нервной системы варьирует от 15 до 35%, а по данным аутопсии метастазы в головной мозг обнаруживают у 60-70% умерших от онкологических заболеваний. Ранее считалось, что метастазы составляют около 20% всех опухолей ЦНС, или 2 случая на 100 000 населения в год. По данным некоторых авторов, данный показатель значительно занижен, а частота метастатического поражения равна 20-40 на 100 000 населения в год по России, что превосходит заболеваемость первичными опухолями. По данным США, частота заболеваемости первичными опухолями ЦНС составляет 8,2-12,5 случаев на 100 000 населения, а метастатического поражения головного мозга — около 30 на 100 000 человек в год [1—4, 7, 9].

Метастазы головного мозга при наличии злокачественных опухолей у взрослых встречаются значительно чаще, чем у детей. У пациентов моложе 35 лет встречаемость метастатических опухолей составляет менее 1 на 100 000 человек, а у паци-

ентов в возрасте 60-70 лет превышает 30 на 100 000 человек в год. Из этих данных видно [2, 3].

Наиболее часто в головного мозг метастазируют рак легкого (30-64%), опухоли молочной железы (15-25%), меланома (5-20%), рак почки (около 5%). Реже в головной мозг диссеминируют опухоли желудочно-кишечного тракта, опухоли матки и яичников. Опухоли тазовой и абдоминальной локализации часто метастазируют в заднюю черепную ямку. Пациенты с метастазами такой локализации имеют менее благоприятный прогноз. Метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы обычно возникает на поздних стадиях заболевания и редко является первым симптомом онкологического процесса. Интракраниальные метастазы у пациентов с колоректальной карциномой по данным аутопсии встречаются в 3% случаев. Частота интракраниальной локализации метастазов карциномы составляет 35-55%. Это в несколько раз выше, чем частота встречаемости метастазов в мозжечке при раке легкого (15%), почечной аденокарциноме (16-19%), раке молочной железы (10%) и меланоме (7%). Метастатическое поражение головного мозга при раке почки часто протекает бессимптомно, а по данным аутопсии обнаруживается в 10-20% случаев [1, 2, 5—8, 14, 17].

Наиболее часто (до 80%) метастатическое поражение головного мозга обнаруживают после выявления первичного очага (метахронная диагностика) или одновременно с выявлением первичной опухоли (синхронная диагностика). В 15% случаев метастатическое поражение го-

лового мозга выявляется до обнаружения первичного очага, а у 5% больных метастазы головного мозга остаются единственным признаком заболевания с невыявленным первичным очагом [2, 9, 13].

В большинстве случаев метастазы в головной мозг имеют гематогенный характер распространения и распределены пропорционально объему церебрального кровотока: большие полушария (80%), мозжечок (15%), ствол мозга (5%). Метастазы очень редко встречаются в базальных ганглиях, шишковидной железе и гипофизе. Метастазирование в кору или базальные ганглии характерно для меланомы. В ряде исследований отмечена тенденция к более частому метастазированию в лобные и теменные доли, по сравнению с затылочной и височной долями. По данным разных авторов, метастазы в головной мозг являются солитарными (единичными) в 15–50% наблюдений, множественными — у 50–85% больных [1, 2, 5, 6, 9].

По данным различных исследований, клиническая картина в процентном соотношении варьирует незначительно. При метастатическом поражении головного мозга у 60–75% больных наблюдалась та или иная неврологическая симптоматика. У большинства больных симптомы прогрессировали постепенно, и лишь у 5–10% пациентов неврологическая симптоматика имела инсультоподобное начало. Это связано с кровоизлиянием в опухоль, эмболией или компрессионной окклюзией кровеносных сосудов. Ведущим симптомом является головная боль, которая наиболее характерна при множественном метастатическом поражении головного мозга и наличии очагов в задней черепной ямке. В начале заболевания 40–42% пациентов уже имеют легкую неврологическую симптоматику, которая впоследствии прогрессирует. Мозжечковые нарушения отмечены у 66% пациентов, а речевые — у 19%. Эписиндром относительно редко (в 10% наблюдений) является первым симптомом метастатического поражения мозга. По данным некоторых авторов, судорожные припадки развиваются у 30–35% больных. Психические расстройства и нарушения когнитивных функций встречаются у 75% пациентов, особенно при наличии множественных метастазов или при повышенном внутричерепном давлении. [1–3, 6].

Поводом для хирургического удаления метастазов в части клиник (кроме наличия очаговой неврологической симптоматики) является внутричерепная гипертензия, выявленная при осмотре глазного дна, и дислокационный синдром. При бессимптомном же течении заболевания возникают трудности в диагностике и, следовательно, лечении. Некоторые авторы считают, что при обнаружении метастазов в головном мозге с бессимптомным течением у пациентов с меланомой лечение следует начинать с лучевой терапии, а при раке почки лечение начинают только при возникновении неврологической симптоматики [1, 2].

В настоящее время медиана продолжительности жизни у пациентов с метастатическим поражением головного мозга во многом определяется проводимым лечением. Лечение больных с метастазами в головной мозг является крайне актуальной проблемой для онкологии, радиологии, химиотерапии и нейрохирургии. Прогноз для жизни пациентов с множественными метастазами в головной мозг в большинстве случаев плохой. Это связано как с состоянием самого пациента (тяжесть общего состояния, распространенность процесса), так и с отсутствием четких алгоритмов лечения пациентов данной категории [1, 2, 6].

Задачей лечения является продление жизни больных и улучшение ее качества. Данные показатели напрямую зависят от выбранной тактики лечения, использования монотерапии или комплексного подхода, а также от своевременной диагностики.

По данным различных исследований, продолжительность жизни пациентов составляет: с метастазами без какой-либо проводимой терапии 1–1,5 мес, при назначении кортикостероидов увеличивается до 2 мес, при изолированном использовании лучевой терапии — 3–6 мес, у оперированных пациентов с последующей лучевой и химиотерапией продолжительность жизни составляет 10–16 мес. Важным фактором, помимо увеличения продолжительности жизни, является способность пациентов к самообслуживанию. Так оперированные пациенты способны к самообслуживанию в течение 9–9,5 мес, тогда как после изолированной лучевой терапии только около 2 мес. Следует учитывать и то, что хирургическое лечение метастатических опухолей головного мозга способствует регрессу признаков внутричерепной гипертензии, что создает условия для проведения комплексного лечения. Лучевая терапия в комплексе с радиохирургией или химиотерапией увеличивают срок отсутствия рецидивов, а тотальное хирургическое удаление метастазов с комплексным лечением увеличивает медиану продолжительности жизни у пациентов данной группы и продляют срок, в течение которого пациенты способны к самообслуживанию [1, 2, 4, 6, 9].

Удаление метастазов головного мозга возможно примерно у 25% пациентов с метастатическим поражением ЦНС. Показаниями для хирургического удаления метастазов являются анатомическая доступность, большой «масс-эффект» при условии ремиссии основного заболевания, компенсированное общее состояние пациента. Исходы после проведения оперативного лечения пациентов с мозговыми метастазами следующие: улучшение наступает у 83–93% пациентов, без существенной динамики выписывают 7–10%, ухудшение наступает примерно у 5% пациентов, летальность составляет 2–3% [1, 2, 18].

Вопрос важности получения гистологического диагноза до сих пор обсуждается. Часть исследователей объясняют необходимость хирургичес-

кого вмешательства тем, что в 11% случаев при подтвержденном системном онкологическом процессе и наличии заключения о метастатическом поражении головного мозга по данным нейровизуализационных методов, после хирургического лечения в гистологическом исследовании не получили подтверждения метастатического поражения (были выявлены первичные опухоли мозга или абсцессы) [2].

Доказано, что общее состояние, возраст пациента, а также состояние первичного очага являются прогностически важными факторами в прогнозировании продолжительности жизни пациента. Одним из важных факторов является оценка состояния пациентов по шкале Карновского (KPS). При низком показателе KPS возможность хирургического лечения может быть рассмотрена, если, по мнению хирурга, это приведет к разрешению очаговой симптоматики. Отмечено, что более грубой очаговой симптоматике соответствуют более короткие сроки продолжительности жизни. Вопросы возможности оперативного лечения стоит решать с учетом перспектив дальнейшего лечения. Если есть вероятность продолжения лечения онкологического процесса в послеоперационном периоде, то проведение операции считают целесообразным. В определенном проценте случаев оперативное лечение не является способом продления жизни, а направлено на улучшение качества жизни. Данная ситуация зачастую связана с распространенностью онкологического процесса, когда причиной ухудшения общего состояния являются экстракраниальные поражения. По мнению части исследователей, вопрос о возможном оперативном лечении можно рассматривать при предполагаемом сроке жизни свыше 3-4 мес [1, 2, 5].

Наиболее четкие показания к оперативному лечению имеются у группы пациентов с солитарными метастазами. Для них показания к операции основаны на выводах рандомизированных исследований. У пациентов же с множественными метастазами в головной мозг или при наличии экстракраниальных метастазов стандартный подход к лечению отсутствует. Такая ситуация приводит к значительному расхождению частоты оперативных вмешательств у таких пациентов [1, 2, 5].

Оказание медицинской помощи больным онкологическими заболеваниями следует начинать с оценки распространенности процесса. Пациенты с множественными экстракраниальными поражениями не подлежат хирургическому лечению. Для таких пациентов стоит рассмотреть вопрос о возможности проведения лучевой терапии, как паллиативного метода лечения для улучшения качества жизни на этот период. В послеоперационном периоде всегда следует решать вопрос о возможности проведения лучевой терапии с целью уничтожения микрометастазов, которые невозможно обнаружить с помощью КТ- или МРТ-исследований.

Лучевая терапия является методом выбора в лечении единичных или множественных метаста-

зов головного мозга, которые по тем или иным причинам не подлежат оперативному лечению. Лучевую терапию в режиме облучения всей головы (whole brain radiotherapy — WBRT) используют с середины прошлого века. Такой терапии хорошо поддаются метастазы немелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы, поскольку сами первичные опухоли являются радиочувствительными. С целью увеличения эффективности проводимой терапии используют препараты, повышающие чувствительность тканей к облучению. В целом лучевая терапия эффективна более чем у 70% пациентов с метастатическим поражением головного мозга и позволяет не только увеличить срок их жизни, но и улучшить ее качество [1, 2, 9, 15, 20].

Также одним из основных методов лечения является химиотерапия. Чувствительность к химиопрепаратам является ключевым фактором при выборе данного метода лечения. Известно, что интракраниальные метастазы обладают такой же чувствительностью к химиотерапии, как и первичный очаг. Большой эффект отмечается у пациентов, которые ранее не получали данную терапию (в основном пациенты с впервые выявленным онкологическим процессом). При проведении повторных курсов химиотерапии эффективность последней снижается. Также установлено, что ответ на химиотерапию мозговых метастазов наиболее химиочувствительных опухолей (мелкоклеточный рак легкого, герминативные опухоли, рак молочной железы) в среднем сопоставим с таковым, наблюдаемым при лучевой терапии. Камнем преткновения в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга является гематоэнцефалический и гематоопухолевый барьеры, которые являются препятствием к проникновению препаратов к микрометастазам. Разрабатываются способы их доставки к метастазам в мозге: разрушение гематоэнцефалического барьера гиперосмолярным маннитолом, воздействие на гематоэнцефалический барьер с помощью агонистов брадикинина, локальная химиотерапия [1, 2].

Для лечения больных с метастазами в головной мозг все чаще применяют стереотаксическую радиохирургию. Эта процедура обеспечивает доставку единичной высокой дозы облучения через стереотаксическое устройство к мишеням с максимальным диаметром 3-3,5 см. Значительно снижается риск повреждения окружающей нервной ткани. В отличие от первичных злокачественных опухолей головного мозга, метастазы в головной мозг физически и биологически являются идеальными мишенями для стереотаксической радиохирургии. Такие резистентные к лучевой терапии опухоли, как меланома, рак почки и толстой кишки, поддаются стереотаксическому радиохирургическому лечению почти так же хорошо, как и другие, более чувствительные, опухоли обычным схемам лучевой терапии [1, 2, 5, 11, 20, 21].

До сих пор нет окончательного мнения по поводу оперативного лечения множественных

метастазов в головной мозг. В части работ хирургическое лечение предлагают только в случае наличия угрожающего жизни состояния, при необходимости гистологической верификации или наличия двух очагов, которые можно удалить из одного доступа. В большинстве же случаев лечение пациентов с множественными метастазами ограничивается лучевой терапией, назначением кортикостероидов. Однако, по мнению других авторов, необходимость проведения более чем одной краниотомии не должна являться основополагающим фактором [1, 2].

Зачастую наличие множественных метастазов в головной мозг рассматривают как *casus inoperabiles*. Однако проведенные в США исследования показали, что пациенты после одномоментного удаления множественных метастазов по прогнозу продолжительности жизни не уступают группе пациентов после оперативного лечения при наличии единичных метастазов. В данную группу были отнесены пациенты с 2-4 метастазами в головной мозг, доступными для хирургического удаления, с наличием контролируемого первичного очага, отсутствием признаков наличия экстракраниальных метастазов. В среднем продолжительность жизни пациентов после удаления солитарных метастазов составила 14 мес, после одномоментной резекции множественных (от 2 до 4) метастазов — 14 мес, после удаления одного или нескольких метастазов и сохранении одного или более очагов — 6 мес. Таким образом, одномоментное удаление множественных метастазов (2-4) при отсутствии признаков рецидива в области первичного очага, наличия экстракраниальных метастазов, не отличается от такового при солитарных метастазах [2, 6].

Следует пересмотреть концепцию оказания медицинской помощи больным с множественными метастазами в головной мозг, определить четкие показания для проведения оперативного лечения у пациентов данной категории. При определении показаний и противопоказаний к хирургическому лечению важно понимать одно: «Врач, принимающий решение лечить пациента с IV стадией онкологического заболевания, возлагает на себя обязанности по организации этого лечения по всем направлениям до определения клинического исхода». Иначе говоря, если не создать, пусть и виртуальный, центр взаимодействия между онкологами, химиотерапевтами, лучевыми терапевтами, радиохирургами, хирургами-онкологами, прерогативой которых станет внедрение на первичном очаге (общие хирурги, торакальные, урологи, гинекологи и проч.), вся работа по лечению таких пациентов становится бесперспективной.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

Гормольсова Екатерина Владимировна — врач-нейрохирург, e-mail: e_gormolysova@neuronsk.ru

Чернов Сергей Владимирович — канд. мед. наук, зав. отделением, нейрохирург,
Дмитриев Александр Борисович — врач-нейрохирург,

Калиновский Антон Владимирович — канд. мед. наук, нейрохирург,

Рзаев Джамиль Афет оглы — канд. мед. наук, нейрохирург, главный врач

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов В.И., Нашер А.Л., Алексеев Л.Г. и др. Прогнозируемая и клиническая эпидемиология метастатических опухолей центральной нервной системы в Республике Татарстан// Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова, 2010. — том 2, №2, стр. 31-35.
2. Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. Диагностика и тактика комплексного лечения метастатического поражения головного мозга, часть 1// Журнал «Нейрохирургия». — 2009. №2. — стр. 64-70.
3. Лошаков В.А., Чмутин Е.Г., Голанов А.В., Маряшев С.А. Комплексное лечение множественных метастазов в головном мозге// Журнал «Нейрохирургия». 2010. — №5. — стр.47-50.
4. Мельникова Е.А. Метастазы опухолей в головной мозг// Журнал «Нейрохирургия». — 2005. — №3. стр. 61-65.
5. Нашер А.Л., Данилов В.И., Алексеев Л.Г. Результаты комбинированного лечения больных с метастатическими опухолями центральной нервной системы в Республике Татарстан// Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2011. — том 3, №3, стр. 44-48.
6. Улитин А.Ю., Сафаров Б.И., Додонов В.Ю. и др. Проблемы диагностики, лечения и организации медицинской помощи больным с церебральными метастазами// Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. — 2012. — том 4, №4, стр. 74-76.
7. Bobinski M., Greco C.M., Schrot R.J. Giant intracranial medullary thyroid carcinoma metastasis presenting as apoplexy// Journal Skull base, 2009, №5, pp. 359-362.
8. Chaichana K. L., Flores M., Acharya S. et al. Survival and recurrence for patients undergoing surgery of skull base intracranial metastases// Journal of Neurological Surgery, Part-B, 2013.
9. Chrastina J., Novak Z., Riha I. et al. Diagnostic Value of Brain Tumor Neuroendoscopic Biopsy and Correlation with Open Tumor Resection// Journal of Neurological Surgery, 2012, Part A.
10. Cohen D.B., Jones D.M., Fergus A.H. et al. Metastatic alveolar soft-part sarcoma of the intracranial skull base: case report// Journal Skull base, 2002, 12 (1), pp. 33-38.
11. Furuse M., Aoki T., Takagi T. et al. Frameless stereotactic radiosurgery with a bite-plate: our experience with brain metastases// Journal Minimally Invasive Neurosurgery, 2008, №51, pp. 333-335.
12. Gasco J., Kew Y., Livingston A. et al. Dissemination of prostate adenocarcinoma to the skull base mimicking giant trigeminal schwannoma: anatomic relevance of the extradural neural axis component// Journal Skull base, 2009, №6, pp. 425-430.
13. Hayashi M., Chernov M., Tamura N. et al. "Donut's Shape" Radiosurgical Treatment Planning for Large Cystic Metastatic Brain Tumors// Journal Minimally Invasive Neurosurgery, 2011, №54 pp. 286-289.
14. Hayward D., Morgan C., Emami B. et al. Jugular Foramen Syndrome as Initial Presentation of Metastatic Lung Cancer// Journal of Neurological Surgery, 2012, №73, pp. 14-18.
15. Izawa M., Chernov M., Hayashi M. et al. Fatal Intratumoral Hemorrhage Immediately after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases: Case Report// Journal Minimally Invasive Neurosurgery, 2006, №49 pp. 251-254.
16. Khan K. Chaichana, Kaisorn L. Chaichana. Diagnosis and treatment options for brain metastasis of melanoma, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Baltimore, USA, 2011, pp. 47-65.

17. Kim D.G., Lundsfofd L.D. Current and future management of brain metastasis, Seoul, Pittsburgh, 2012.
18. Kolberg H.C., Lüftner D., Lux M.P. et al. Breast Cancer 2012 — New Aspects// Geburtsh Frauenheilk 2012; №72, pp. 602—615.
19. Lim A.C.T., Cerra C., Pal P. et al. Visual Loss from a Pituitary Mass: Collision Tumors of Prostatic Metastasis and Suprasellar Meningioma// Journal of Neurological Surgery, 2012, Part A.
20. Lüftner D., Lux M. P., Maass N. et al. Advances in Breast Cancer — Looking Back over the Year// Geburtsh Frauenheilk, 2012; №72: pp. 1117—1129.
21. Muacevic A., Kreth F.V., Mack A. et al. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma// Journal Minimally Invasive Neurosurgery, 2004, №47 pp. 203-208.
22. Nishizaki T., Saito K., Jimi Y. et al. The Role of Cyberknife Radiosurgery/Radiotherapy for Brain Metastases of Multiple or Large-Size Tumors// Journal Minimally Invasive Neurosurgery, 2006, №49 pp. 203-209.
23. Quillin J., Chittiboina P., Haydel J., Nanda A. Metastatic Prostate Mass to the Intradural Foramen Magnum Region: A Case Report// Journal of Neurological Surgery, 2013, №73, pp. 9-13.
24. Rigamonti D., Purtell M., Weingart J. et al. Survival and recurrence for patients undergoing surgery of skull base intracranial metastases// Journal Neurosurgery, 2013.