

Метастазы в головной мозг и основание черепа карцином, редко метастазирующих в ЦНС. Клинико-морфологический анализ 51 наблюдения и обзор литературы

РОТИН Д. Л., СТЕПАНЯН М. А., ЧЕРЕКАЕВ В. А., ПАКЛИНА О. В.

Метастазы злокачественных опухолей в головной мозг представляют собой тяжелое проявление далеко зашедшего онкологического процесса. Современные возможности комбинированного лечения диктуют требования к пониманию эпидемиологии, этиологии, патогенеза и морфологии метастазов в головной мозг (МГМ). Издавна замечено, что определенные опухоли: рак молочной железы, легкого, толстой кишки, почки и меланомы — наиболее частые источники МГМ. Однако другие опухоли, хотя и гораздо реже, также способны метастазировать в ЦНС. В работе проведено подробное клинико-морфологическое исследование метастазов в головной мозг из источников, не относящихся к наиболее частым метастазирующим в мозг опухолям. Индекс Карновского до операции и наличие внеозговых метастазов — досовременные критерии прогноза. Приводится обзор литературы по теме.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, нейрохирургия, морфология, нейроонкология

Контактная информация

Ротин Даниил Леонидович — д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

Степанян Мушег Агоевич — д.м.н., НИИ нейрохирургии им. Акад. Н. Н. Бурденко РАМН

Черкаев Василий Алексеевич — д.м.н., профессор, НИИ нейрохирургии им. Акад. Н. Н. Бурденко РАМН

Паклина Оксана Владимировна — д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ

Метастазы в головной мозг (МГМ) — проявление далеко зашедшего онкологического процесса и достаточно часто встречающаяся внутримозговая опухоль. Улучшение режимов химиотерапии, повышение качества диагностики и ряд других причин привели к повышению частоты встречаемости МГМ. Множество публикаций исследуют эпидемиологию, ведение, прогностические факторы при МГМ. Однако традиционно со времен основания теории S. Paedget выделяют опухоли, имеющие предрасположенность к метастазированию в ЦНС и наиболее часто являющиеся источниками МГМ. Разные авторы в разное время в разной пропорции, но неизменно, относили к самым частым источникам МГМ пять опухолей: рак легкого, меланому, рак молочной железы, колоректальный и почечноклеточный раки. Стоит добавить, что особняком стоит группа МГМ из первичного не выявленного очага, имеющая довольно подробно разработанные и широко признанные рекомен-

дации по ведению и лечению, отличающиеся от МГМ при известной первичной опухоли.

Метастазам в головной мозг злокачественных опухолей других локализаций посвящены либо описания единичных случаев, либо МГМ рассматриваются в сериях с другими — экстракраниальными — отдаленными метастазами, что не совсем верно не только с клинических, но и с биологических позиций. В последние годы все больше внимания при МГМ уделяется поиску надежных обобщенных прогностических факторов и отбору в этой связи пациентов, с благоприятным прогнозом и перспективных для дальнейшего лечения.

Цель работы

Проанализировать клинико-морфологические факторы МГМ редких для метастазирования в ЦНС злокачественных опухолей.

Материалы и методы

В нашей работе были изучены истории болезни всех пациентов, оперированных по поводу МГМ в НИИ нейрохирургии им. Акад. Н.Н. Бурденко РАМН, за период с 01.01.2004 по 31.12.2010 гг. Из исследуемых общего числа пациентов с МГМ были исключены из исследования пациенты с не выявленным первичным очагом на момент выписки из клиник института, а также пациенты с МГМ из наиболее частых по общеизвестным литературным данным локализаций — рак легкого, рак молочной железы, рак почки, рак толстой и прямой кишки, меланома.

Всего за указанный период времени (с 01.01.2004 по 31.12.2010) пациентов с МГМ было 786 человек. После исключения МГМ из не выявленного первичного источника, а также рака легкого, рака молочной железы, колоректального и почечноклеточного рака и меланомы, исследуемую группу составили 51 пациент (19 — мужчин, 32 — женщины) в возрасте от 26 до 75 лет (медиана — 57), что составило 6,5% от общего числа пациентов, оперированных по поводу МГМ. Более подробное распределение пациентов по полу и возрасту указано в таблице 1.

Были изучены и подробно проанализированы клинично-морфологические характеристики МГМ согласно записям медицинской документации и после пересмотра гистологических препаратов материала, полученного после нейрохирургических операций.

С целью постановки гистологического диагноза все препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, были пересмотрены двумя опытными патологами.

Статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи пакета программ STATISTICA 8.0 для Windows.

Результаты

Среди первичных источников существенно преобладали раки органов мочеполовой системы — 23 у женщин (11 — яичники, 7 — шейка матки, 5 — тело матки), 9 — у мужчин (простата — 4, мочевого пузыря — 3, яички — 2). Более подробно распределение метастазов в головной мозг по системам органов, к которым относились первичные карциномы, демонстрирует таблица 2.

По локализации в головном мозге преобладало супратенториальное расположение МГМ — 27 наблюдений (53%). В задней череп-

Таблица 1. Распределение пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, по полу и возрасту

Возраст	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>71	ИТОГО
Женщины	0	5	5	11	8	3	32
Мужчины	1	1	3	7	5	2	19
Всего	1	6	8	18	13	5	51

Таблица 2. Распределение пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, по группам первичных опухолей и первичным локализациям

	ЖКТ Верхние отделы		ЖКТ Средние отделы			Мочеполовая система						Эндокр. органы	ИТОГО
	Ротовая полость	Пищевод	Желудок	Печень	Панкреас	Яичко	Простата	Мочевой пузырь	Яичник	Тело матки	Шейка матки	Щито- видная железа	
М	0	5	3	0	1	2	4	3	—	—	—	1	19
Ж	2	0	1	2	1	—	—	0	11	5	7	3	32
	7		8			32						4	51

Таблица 3. Распределение пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, по гистологическим типам опухоли

Гистологический тип	Аденокарцинома	Плоскоклеточный	Прочие	ИТОГО
Женщины	22	6	4	32
Мужчины	12	1	6	19
ВСЕГО	34	7	10	51

ной ямке метастазы локализовались в 13 случаях (25%). Смешанная (супра- и инфратенториальная) локализация МГМ наблюдалась у 7 (14%) пациентов. В 4 случаях (8%) — МГМ располагались базально, на основании черепа.

Одиночные метастазы были у больных 33 (65%). Два МГМ отмечены у 7 пациентов (14%), а три и более — у 11 (21%).

По гистологическим формам преобладали аденокарциномы, составившие две трети МГМ — 34 наблюдения (67%). Следом за ней наблюдался плоскоклеточный рак — 7 (14%) наблюдений.

У 36 пациентов (71%) в анамнезе была проведена хирургическая операция на первичном очаге. Сроки между операцией на первичном очаге и первыми проявлениями МГМ варьировали от 3 месяцев (рак яичка у пациента 26 лет) до 161 месяца (рак мочевого пузыря — Муж., 63 лет), медиана времени возникновения метастаза после операции на первичном очаге составила 29 месяцев. При этом в одном случае (аденокарцинома шейки матки у Жен., 52 лет) — операция на первичном очаге была произведена 5 месяцев спустя от нейрохирургического вмешательства.

Медиана разницы времени между операцией на первичном очаге и нейрохирургической операцией составила 30 месяцев (ранги 6–163 мес).

Коэффициент Карновского перед нейрохирургической операцией колебался от 20 до 90 (медиана — 70).

Наличие экстракраниальных метастазов на момент операции по поводу МГМ достоверно отмечено у 27 пациентов (53%).

Рецидивы со стороны МГМ наблюдались у 15 пациентов (29%). Все они были прооперированы в НИИ НХ.

Химиотерапевтическое лечение по поводу первичной опухоли было проведено 18 пациентам (39%), лучевая терапия — 9 (18%). Сочетание химиотерапии и лучевой терапии отмечено в анамнезе у 10 больных (20%).

Лучевое лечение на область МГМ проводилось 23 пациентам (45%).

Катамнестические данные пациентов прослежены в сроки от 0 до 77 месяцев (медиана — 6 месяцев).

Выраженная корреляция ($p < 0,05$) получена между количеством метастазов и первичной опухолью, и гистологическим строением (соответственно, $r = 0,288252$ и $r = 0,375291$).

Четкая корреляция также прослежена между выживаемостью и наличием экстракраниальных метастазов ($r = 0,354976$). Не было обнаружено четкой взаимосвязи между коэффициентом Карновского или проведенным в анамнезе хирургическим или другим лечением и другими показателями.

При анализе выживаемости не обнаружено влияния пола пациента как прогностического фактора. Более того, кривые выживаемости были во многом схожи (рис. 1).

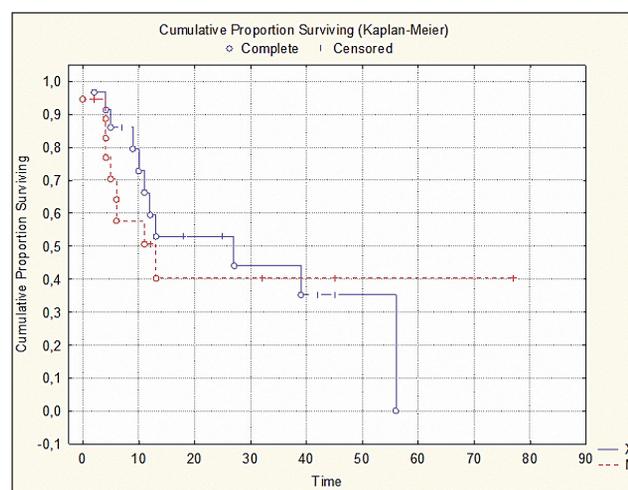


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, в зависимости от пола пациента ($p = 0,25253$)

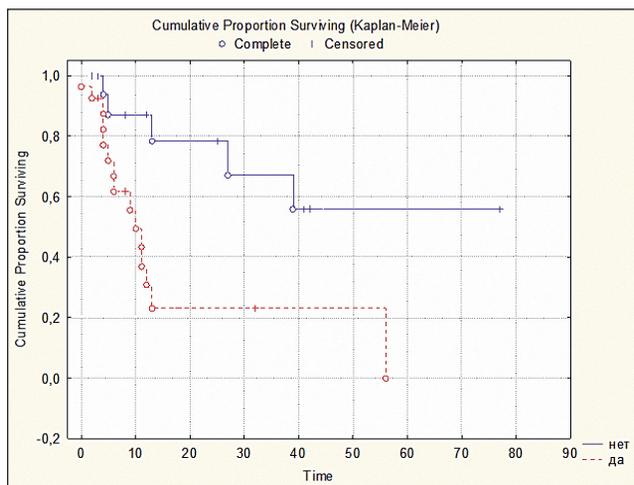


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, при наличии (красная) и отсутствии (синяя) экстракраниальных метастазов ($p=0,0411$)

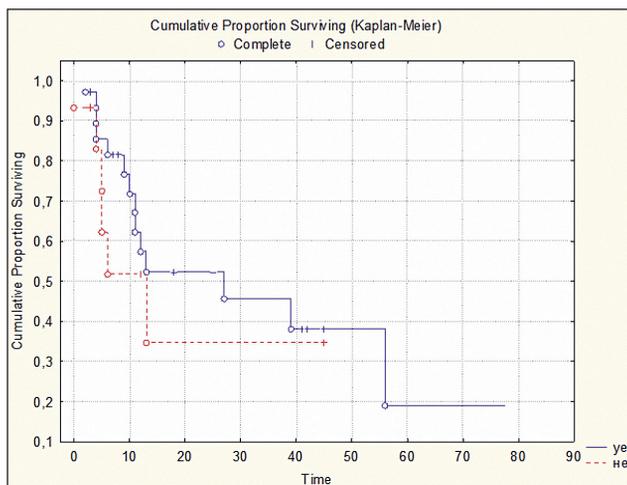


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, при наличии (синяя) и отсутствии (красная) в анамнезе хирургической операции на первичном очаге ($p=0,25382$)

Анализ выживаемости выявил прогностическое значение лишь такого признака, как наличие или отсутствие значимых экстракраниальных метастазов (рис. 2).

Наличие проведенного хирургического лечения первичной опухоли имело тенденцию к лучшему прогнозу, но разница не была статистически достоверной ($p=0,25382$) (рис. 3). Не выявлено также достоверных различий выживаемости в зависимости от значения коэффициента Карновского, локализации и количества МГМ.

Пациенты, имевшие рецидивы МГМ и оперированные по поводу них, имели тенденцию к лучшей выживаемости, но разница не была статистически достоверной ($p=0,8446$).

Обсуждение

Метастазы в головной мозг (МГМ) — достаточно часто встречающаяся в нейрохирургии опухоль, представляющая собой гетерогенную группу новообразований. При этом еще исторически подмечено, что подавляющее большинство МГМ происходят из определенных первичных источников — опухолей, наиболее

часто метастазирующих в головной мозг: рака легкого, молочной железы, почки и толстой кишки и меланомы [7].

В нашей работе мы столкнулись с 11 случаями метастазов рака яичников. МГМ рака яичников встречаются редко, лишь в одной серии изучались 15 случаев [8]. В той серии рецидивы в среднем через 19 месяцев возникли у 87% пациентов. Частота возникновения МГМ при раке яичников составляет 0.3–1.9% [8, 11]. В другой серии лишь 8 пациентов с раком яичников 3 и 4 стадии в последствие имели МГМ, при этом обнаружено, что агрессивная химиотерапия является фактором риска развития МГМ [11].

В другом крупном исследовании за 22 года среди 1450 пациентов с раком яичников лишь у 17 развились МГМ (1.17%) [14]. Медиана возраста пациенток в той работе была 58 лет, медиана выживаемости только при МГМ 3,9 месяцев, при наличии вместе с МГМ еще и экстракраниального поражения — 3,9 месяцев [14]. В целом, МГМ рака яичников отграничены небольшими сериями и отдельными описаниями случаев, коих в литературе на конец 2011 года насчитывалось не более 600 [15].

Рак шейки матки обычно имеет местное распространение и чаще дает метастазы по лимфатическим путям в забрюшинные лимфатические узлы [9, 13]. МГМ рака шейки матки настолько редки, что в литературе встречаются лишь единичные описания случаев [4, 5, 13]. Лишь в одной серии более 20 лет назад было собрано 8 (!) пациенток с МГМ рака шейки матки [9]. Всего же описано в литературе не более 100 случаев МГМ рака шейки матки. В нашей серии было 7 МГМ шейки матки, причем один случай (Жен., 52) был представлен такой редкой опухолью, как аденокарцинома шейки матки.

Диагноз рак пищевода еще недавно звучал как приговор для пациента. В настоящее время описывают серии, где частота МГМ при раке пищевода варьирует от 0,5 до 4,8% [16]. В одной серии частота МГМ рака пищевода была 13%, однако доминирующим гистологическим вариантом там была аденокарцинома, а не плоскоклеточный рак, как в большинстве более ранних работах [17]. В нашем исследовании встретилось 5 случаев МГМ рака пищевода, все они были у мужчин, и аденокарцинома преобладала над плоскоклеточным раком (4 против 1).

Также редко встречаются метастазы рака эндометрия [12], желудка [18], ротовой полости [6], печени [1], поджелудочной железы [2].

Рак щитовидной железы считается одним из самых благоприятных среди злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости среди раков эндокринных органов на его долю приходится свыше 90% случаев, а в структуре смертности от них же — менее 50% [10]. Тем не менее, имеются описания случаев метастазирования в головной мозг даже высоко дифференцированных форм рака щитовидной железы [3]. В нашей серии пациентов все 4 имели МГМ фолликулярного рака щитовидной железы. При этом интересен один случай пациент (Муж., 42), перенесший лечение радиоактивным йодом и повторные операции, проживший 77 мес и живущий на момент написания статьи.

В виду биологической гетерогенности группы больных с МГМ мы попытались проанализировать глобальные клинимоρφологические признаки. Достоверным

прогностическим фактором было наличие экстракраниальных метастазов у пациента на момент МГМ. Проведенная хирургическая операция или другое лечение на первичном очаге не имело влияния на прогноз. При повторных операциях при рецидивах у пациентов с МГМ отмечалась тенденция к увеличению выживаемости, но она не имела статистической значимости.

Выводы

Метастазы в головной мозг являются гетерогенной группой вторичных внутримозговых опухолей. Несмотря на гетерогенность, имеются определенные локализации, чаще остальных метастазирующие в ЦНС — раки легкого, молочной железы, толстой кишки и почки, а также меланома. Метастазы раков всех остальных локализаций составляют менее 7% МГМ. Анализ данной группы показал, что имеется четкая взаимосвязь между гистологическим строением МГМ и локализацией первичного источника, что может использоваться в диагностике МГМП из первичного не выявленного очага.

Подход к ведению МГМ должен быть комплексным и мультидисциплинарным, с участием нейрохирурга, онколога, радиолога, патоморфолога и др., имеющим целью выявление и отбор пациентов, перспективных к современной эффективной терапии.

Главным значимым клинимоρφологическим фактором прогноза является наличие экстракраниальных метастазов у пациента.

Наличие тенденции к большей продолжительности жизни у пациентов, оперированных по поводу рецидива МГМ, свидетельствует о высокой роли нейрохирургического лечения в контроле основного заболевания.

Литература

1. А. Х. Бекашев, Н. В. Севян, Д. М. Белов, А. В. Зотов, Ю. В. Цыбульская, Д. Р. Насхлеташвили. Редкий случай метастазирования гепатоцеллюлярного рака в головной мозг. — Опухоли Головы и Шеи — 2012-№ 3 стр. 73–79.
2. Ротин Д. Л., Долгушин М. Б., Пронин И. Н., Шишкина Л. В., Паклина О. В., Сетдикова Г. Р., Никулина Л. А. Метастаз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в головном мозге. — Онкохирургия, 2011, Том 3, № 3, стр. 78–81.
3. Степанян М. А., Ротин Д. Л., Черкаев В. А., Бородин В. В. Метастазы дифференцированного рака щитовидной железы в головной мозг и основание черепа: описание 2 случаев. Опухоли Головы и Шеи, 2011, № 3, стр. 51–55.
4. Agrawal A, Kumar A, Sinha AK, Kumar M, Pandey SR, Khaniya S. Intracranial metastases from carcinoma of the cervix. Singapore Med J. 2007 May; Vol. 48 (5): p. 154–156.
5. Amita M, Sudeep G, Rekha W, Yogesh K, Hemant T. Brain metastasis from cervical carcinoma — a case report. MedGenMed. 2005 Jan Vol. 5;7 (1): p. 26–31.
6. Cui R, Cheng X, Li F, Zhuang H. Rare cerebral and pulmonary metastases from low-grade basal cell adenocarcinoma of the parotid gland. Clin Nucl Med. 2011 Dec; Vol. 36 (12): p. 1124–1126.
7. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. — J Neurooncol. — 2005. — Oct; Vol. 75 (1): p. 5–14.
8. Gottwald L, Dukowicz A, Szych M, Misiewicz B, Piekarski J, Misiewicz P, Moszynska-Zielinska M, Chalubinska-Fendler J. Central nervous system metastases from epithelial ovarian cancer. J Obstet Gynaecol. 2012. — Aug; Vol. 32 (6): p. 585–589.
9. Ikeda S, Yamada T, Katsumata N, Hida K, Tanemura K, Tsunematu R, Ohmi K, Sonoda T, Ikeda H, Nomura K. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 1998 Jan; Vol. 28 (1): p. 27–29.
10. Isoda H, Takahashi M, Arai T, Ramsey RG, Yokoyama T, Mochizuki T, Yamamoto I, Kaneko M. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. Neuroradiology. 1997 Mar;39 (3): p. 198–202.
11. Kastritis E, Efstathiou E, Gika D, Bozas G, Koutsoukou V, Papadimitriou C, Pissakas G, Dimopoulos MA, Bamias A. Brain metastases as isolated site of relapse in patients with epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-based chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2006. — May-Jun; Vol.16 (3): p. 994–999.
12. Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA, Suh JH. Brain metastases from gynecological cancers: factors that affect overall survival. Technol Cancer Res Treat. 2002 Aug;1 (4): p. 305–310.
13. Park SH, Ro DY, Park BJ, Kim YW, Kim TE, Jung JK, Lee JW, Kim JY, Han CW. Brain metastasis from uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. — 2010 Jun; Vol. 36 (3): p. 701–704.
14. Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilas G, Kalofonos C, Efstathiou E, Karina M, Pavlidis N, Farmakis D, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. Anticancer Res. — 2005. — Sep-Oct; Vol. 25 (5): p. 3553–3558.
15. Piura E, Piura B. Brain metastases from ovarian carcinoma. ISRN Oncol. 2011;2011:527453. Epub 2011 Dec 1.
16. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Natl Cancer Inst. 2005. — Vol. 97: p. 142–146.
17. Smith RS, Miller RC. Incidence of brain metastasis in patients with esophageal carcinoma. World J Gastroenterol. 2011. — May 21; Vol. 17 (19): p. 2407–2410.
18. Tamura S, Takeno A, Miki H, Uchiyama C, Kanemura T, Ono H, Hamanaka M, Suzuki R, Nakahira S, Nakata K, Takeda Y. [Clinical outcomes in patients with brain metastasis from gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2011. — Nov; Vol. 38 (12): p. 2093–2096.