

Редкий случай метастазирования гепатоцеллюлярного рака В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

А.Х. Бекашев^{1,2}, Н.В. Севян¹, Д.М. Белов¹, А.В. Зотов¹, Ю.В. Цыбульская¹, Д.Р. Насхлеташвили¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра нейрохирургии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Али Хасьянович Бекашев abekyashev@gmail.com

Гепатоцеллюлярный рак является 5-й по распространенности и 3-й по уровню смертности опухолью в мире. Прогноз этого заболевания крайне неблагоприятен: 5-летняя выживаемость не превышает 3–5 %. Метастазы, как правило, возникают в легких; лимфатических узлах брюшной полости, грудной клетки и шеи; позвонках; почках и надпочечниках. Случаи церебрального метастазирования гепатоцеллюлярного рака встречаются крайне редко. В целом прогноз для пациентов с метастазами в головной мозг гепатоцеллюлярной карциномы является крайне неблагоприятным. Тем не менее благоприятными критериями выживания служат одиночные церебральные метастазы и хорошие функции печени, таким образом, лечение данной группы пациентов может привести к улучшению их выживаемости. В статье описывается клинический случай церебрального метастазирования гепатоцеллюлярного рака с применением комбинированного метода лечения, включающего нейрохирургическое лечение в сочетании с таргетной терапией.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, церебральный метастаз

Brain metastasis from hepatocellular carcinoma: a rare case

A.Kh. Bekyashev^{1,2}, N.V. Sevyan¹, D.M. Belov¹, A.V. Zotov¹, Yu.V. Tsybul'skaya¹, D.R. Naskhletashvili¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Neurosurgery, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Hepatocellular carcinoma ranks 5th in prevalence and 3rd in cancer mortality worldwide. The prognosis of this disease is very poor: the 5-year survival rate was not more than 3–5%. Metastases generally occur in the lung, in the lymph nodes of the abdomen, chest, and neck, in the vertebrae, kidneys, and adrenals. The cases of brain metastasis from hepatocellular cancer are very rare. Overall, the prognosis is very poor for patients with brain metastases from hepatocellular carcinoma. Nevertheless, solitary brain metastases and good hepatic function are favorable survival criteria; thus, the treatment of this group of patients may lead to their better survival. The paper describes a clinical case of brain metastasis from hepatocellular carcinoma in a patient receiving the combination treatment involving neurosurgical treatment and targeted therapy.

Key words: hepatocellular carcinoma, brain metastasis

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) возникает у 25–50 % всех онкобольных и ассоциируется с плохим прогнозом течения онкологического заболевания [6]. Онкологические больные с метастатическим поражением ГМ представляют собой один из самых тяжелых контингентов в системе онкологической службы [1, 17, 25, 26].

Источником метастазов в центральную нервную систему (ЦНС) может быть опухоль любой локализации и различного гистологического строения, однако первичные опухоли различных органов метастазируют в ГМ и мозговые оболочки с различной частотой. Существует определенная зависимость частоты метастазирования и метастазов от места развития и характера первичной опухоли.

На первом месте по частоте метастазирования в ГМ находится рак легкого — 50–60 % всех случаев метастазов [14–16, 20].

Второе место занимает рак молочной железы — до 20 % от числа онкологических больных [11, 13], и в последнее время отмечается увеличение данной группы, так как новые методы адъювантной терапии существенно увеличивают среднюю продолжительность жизни больных и, следовательно, увеличивается вероятность формирования отдаленных метастазов, особенно в ГМ [19].

За последние 10-летия резко возросла частота встречаемости метастазов меланомы в ЦНС, составляющих от 9 до 16 % всех церебральных метастатических новообразований [2, 5, 9]. Как показывают исследования, от 49 до 73 % больных с диссеминированной формой меланомы имеют метастазы в ГМ [4, 10]. Чаще всего вторич-

ное поражение при этой патологии носит множественный характер — 60–80 % случаев, диффузно поражает твердую мозговую оболочку — 5–6 %, дает кровоизлияния в опухоль с образованием внутримозговой и иногда субдуральных гематом — 30–40%.

Метастазы рака почки составляют 6–9% от всего числа, риск метастазирования данной патологии очень низок, и ее особенность заключается в длительном латентном периоде после установления первичного диагноза, в среднем до 10–18 мес [3, 7, 24].

При онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта метастазы в ЦНС до 85 % сопровождаются вторичными очагами в легком [19, 21]. Они составляют от 5 до 6 % от общего числа.

Относительно редко метастазирующими в ЦНС опухолями являются опухоли женской половой сферы, опухоли щитовидной железы, гортани, опухоли мочевого пузыря и предстательной железы. В нашей статье описан случай метастазирования в ЦНС гепатоцеллюлярного рака с изначальным проявлением в виде церебрального метастаза.

Гепатоцеллюлярный рак является 5-й по распространенности и 3-й по уровню смертности опухолью в мире [16]. Основная часть всех случаев печеночно-клеточного рака (80 %) наблюдается среди населения развивающихся стран, а именно Западной и Центральной Африки и Юго-Восточной Азии, где его доля в структуре смертности от злокачественных опухолей составляет 25% и более. Заболеваемость гепатоцеллюлярным раком и смертность от него растет в большинстве стран мира, в том числе и в развитых странах. В России заболеваемость гепатоцеллюлярным раком невысока. Прогноз этого заболевания крайне неблагоприятен: 5-летняя выживаемость не превышает 3–5 %. Факторами риска, способствующими развитию этого заболевания, являются хронические вирусные инфекции (вирусы гепатита В и С), цирроз печени, хронические алкогольные отравления, воздействие химических гепатоканцерогенов. Метастазы, как правило, возникают в легких, лимфатических узлах брюшной полости, грудной клетки и шеи, позвонках, почках и надпочечниках. В мировой литературе описаны единичные случаи церебрального метастазирования гепатоцеллюлярного рака [8, 12, 18, 22, 23]. В целом прогноз для пациентов с метастазами в ГМ гепатоцеллюлярной карциномы является крайне неблагоприятным. Тем не менее благоприятными критериями выживания служат одиночные церебральные метастазы и хорошие функции печени, таким образом, лечение данной группы пациентов может привести к улучшению их выживаемости. Целью данной статьи является описание клинического случая церебрального метастазирования гепатоцеллюлярного рака с применением комбинированного метода лечения, включающего нейрохирургическое лечение в сочетании с таргетной терапией.

Пациентка, 69 лет, диагноз: гепатоцеллюлярный рак T3N0M1. Метастазы в кости таза, позвоночника, в правую лобно-теменную область с экстра- и интракраниальным ростом. Состояние после таргетной терапии: хронический гепатит C(1b)/аутоиммунный гепатит, тип 1, выявлен в 2005 г. Из анамнеза известно, что в феврале 2011 г. пациентка отметила появление опухолевого образования в правой лобно-теменной области. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) ГМ с контрастированием выявлен очаг в правой лобно-теменной области 62 × 40 × 44 мм в диаметре с деструкцией костей свода черепа на уровне локализации, протяженностью до 38 мм, интракраниальный компонент до 12 мм глубиной (рис. 1).

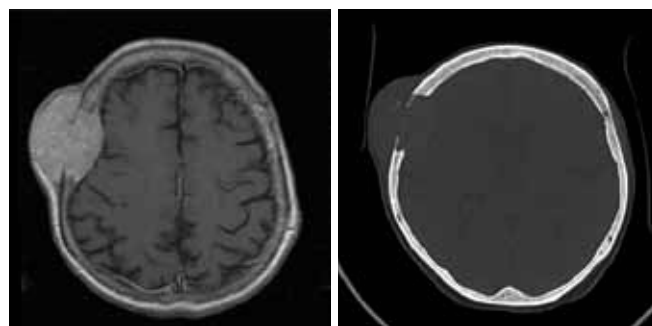


Рис. 1. Очаг в правой лобно-теменной области: а — МРТ-изображение, б — КТ-изображение

При цитологическом исследовании был установлен диагноз метастаза низкодифференцированного гепатоцеллюлярного рака. Пациентке было проведено комплексное обследование, при котором были выявлены множественные очаги в печени (наиболее крупный очаг в области С7 размерами 47 × 40 × 40 мм), а также вторичные очаговые поражения костей свода черепа, 7-го грудного позвонка, костей таза и 2-го ребра слева, повышение уровня альфа-фетопротеина до 300 нг/мл. В неврологическом статусе — цефалгический синдром.



Рис. 2. Внешний вид пациентки при поступлении

На протяжении 7 мес пациентка получала таргетную терапию нексаваром, при которой отмечалась стабилизация процесса. Однако продолжали беспокоить головные боли и эпизоды повышения уровня артериального давления (АД). В ноябре 2011 г. пациентка обратилась

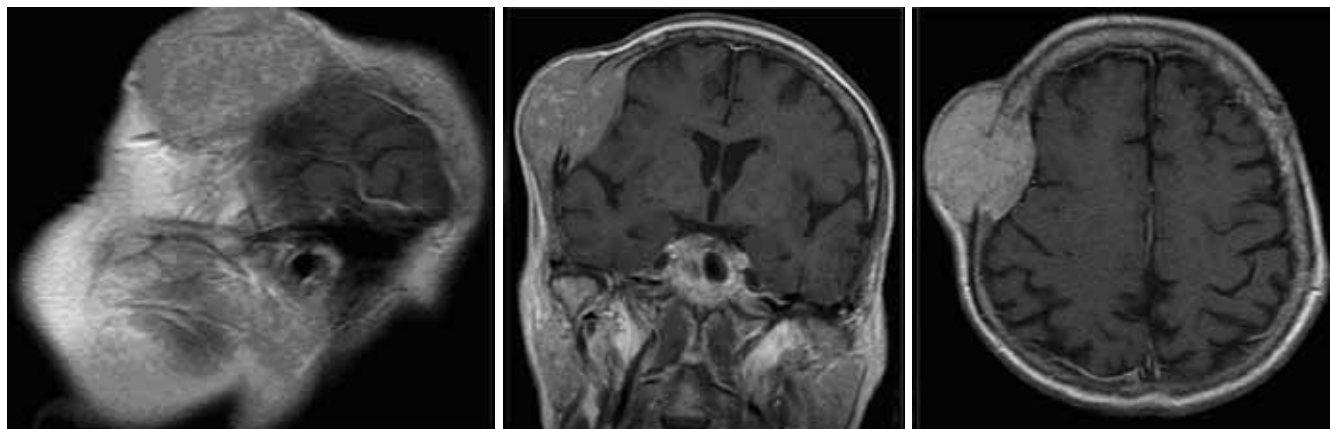


Рис. 3. МРТ ГМ с внутривенным усилением: в правой теменной области определяется объемное образование, исходящее из теменной кости и распространяющееся как экстра-, так и интракраниально. Прилежащие структуры ГМ сдавлены и деформированы

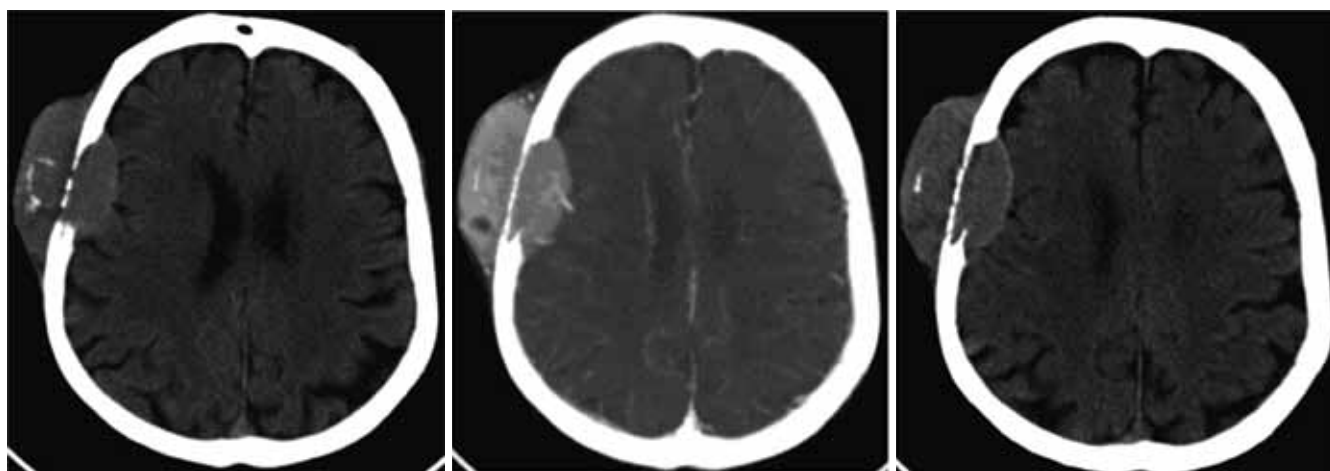


Рис. 4. КТ ГМ с внутривенным усилением: в правой теменной кости определяется участок литической деструкции, с формированием внекостного компонента, интенсивно накапливающего контрастный препарат

в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН для дальнейшего лечения. Жалобы при поступлении на повышение уровня АД до 180/80 мм рт. ст. в течение последнего месяца, чаще в утренние часы, на головные боли. Снижение массы тела на 14 кг с июля (рис. 2).

При проведении консилиума с участием нейрохирургов, радиолога, химиотерапевта, гепатолога было принято решение о проведении нейрохирургического вмешательства (удаление метастаза из правой лобно-теменной области, пластика костного дефекта титановой пластиной). В связи с распространенностью опухолевого процесса (метастазы в кости таза, позвоночника, в правой лобно-теменной области) хирургическое вмешательство по поводу удаления первичного очага не являлось в данном случае целесообразным. Во время проведения лечения пациентки в отделении нейрохирургии была рекомендована дополнительная терапия с применением гепатопротекторов, а также ежедневный контроль биохимических показателей крови (альбумин, билирубин, АЛТ, АСТ). В послеоперационном периоде

предусматривалось продолжение проведения таргетной терапии.

В предоперационном периоде пациентке были проведены МРТ-исследование ГМ и КТ-перфузия (рис. 3, 4, 5), в результате которых было сделано заключение: на исследуемом уровне выявляется высоко васкуляризованный метастаз в правую теменную область.

28.11.2011 было выполнено удаление метастаза гепатоцеллюлярного рака из правой лобно-теменной области. Пластика костного дефекта титановой пластиной.

Этапы удаления опухоли (интраоперационные снимки)

В правой лобно-теменной области определяется мягкотканый экстракраниальный компонент опухоли 5×5 см. При помощи монополярной коагуляции окаймляющим разрезом рассечен апоневроз и височная мышца. По периметру опухоли в пределах неизменной кости наложены фрезевые отверстия. При помощи высокооборотной фрезы, отступя 2 см от края опухоли ре-

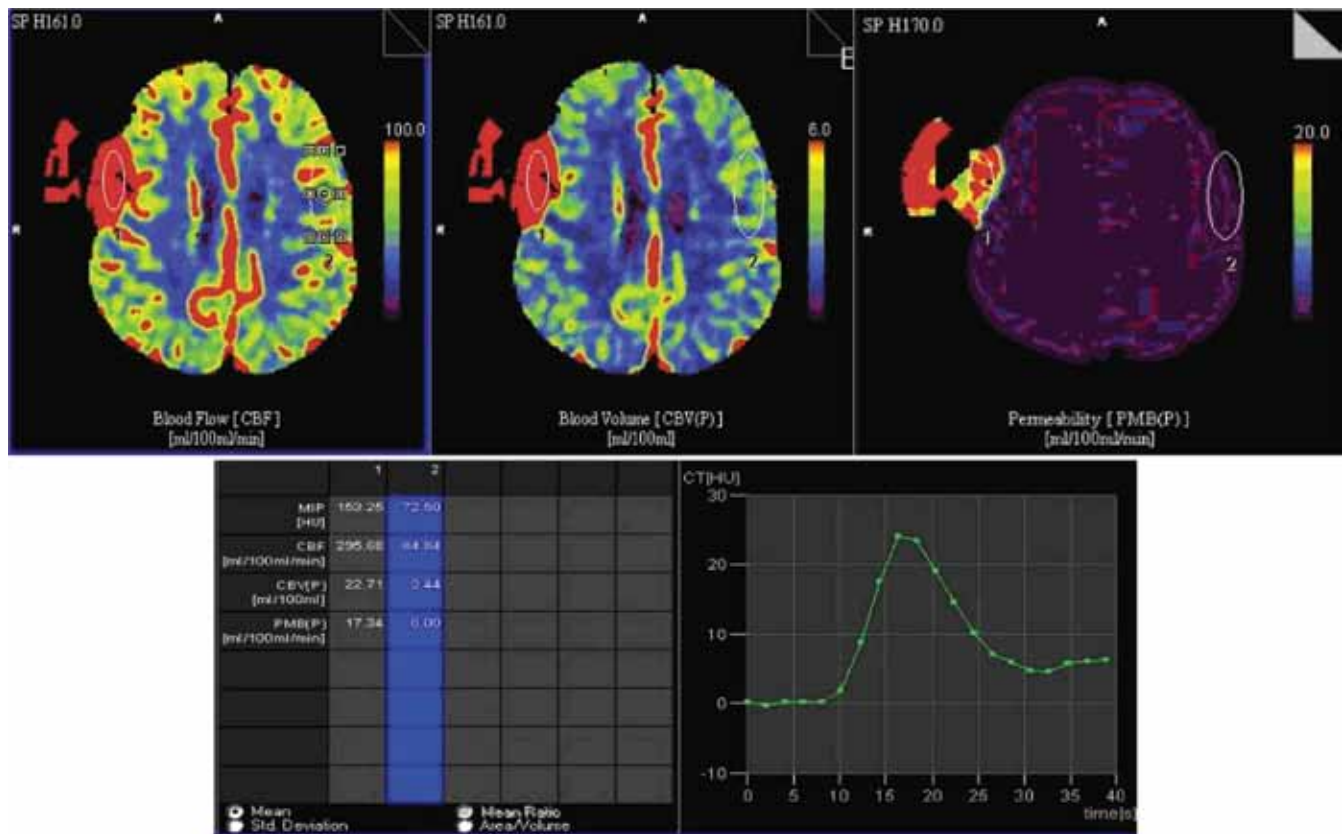


Рис. 5. КТ-перфузия ГМ: отмечается значительно выраженное повышение скорости, объема кровотока и проницаемости гематоэнцефалического барьера в опухоли, исходящей из правой теменной кости

зецирован участок лобной, теменной, височной кости, окаймляющий опухоль, шириной 1 см (рис. 6).

Твердая мозговая оболочка (ТМО) не напряжена, вскрыта дугообразным разрезом. Интракраниальная часть опухоли не проникала через ТМО, мозг не инфильтрирован. Опухоль отделена от коры и удалена (рис. 7).

Кора не изменена, сосудистый рисунок сохранен. Дополнительно резецирован пораженный участок малого крыла основной кости (рис. 8). Далее произведено послойное закрытие мягких тканей (рис. 9, 10).

Диагноз метастаза гепатоцеллюлярной карциномы также установлен и морфологически (использова-

ние окраски гематоксилин-эозином, *hepatocyt specific antigen*, цитоплазматическая экспрессия TTF (Thyroid Transcription Factor)) (рис. 11).

Микроскопическая картина представлена на рис. 12–13.

Послеоперационный период протекал без особенностей (рис. 14). Дополнительно проводилась терапия с применением гепатопротекторов, а также ежедневный контроль биохимических показателей крови (альбумин, билирубин, АЛТ, АСТ).

В дальнейшем пациентка продолжила терапию нексаваром. При контрольном комплексном лечении

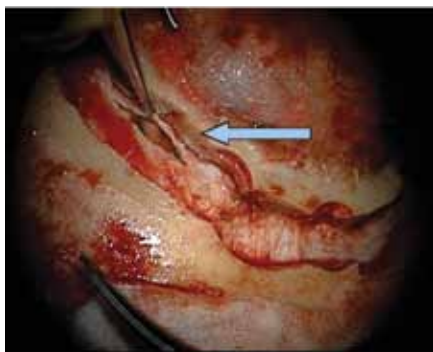


Рис. 6. Резекция участка, окаймляющего опухоль

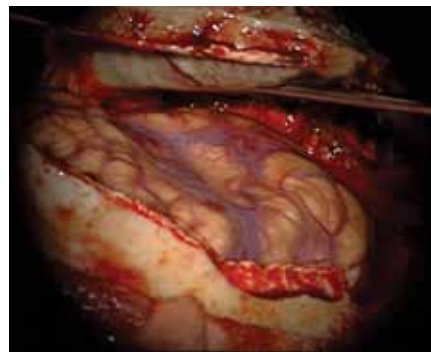


Рис. 7. Отделение и удаление опухоли

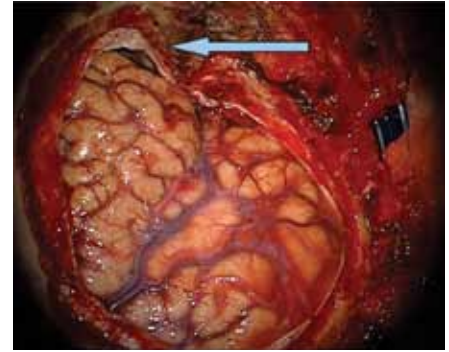


Рис. 8. Резекция пораженного участка малого крыла основной кости

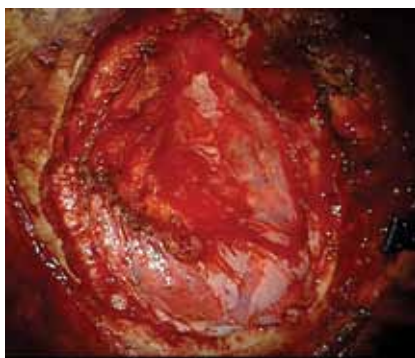


Рис. 9. Пластика ТМО апоневрозом

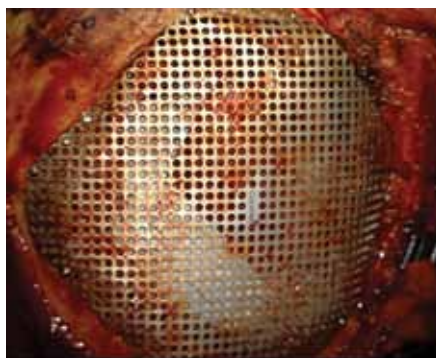


Рис. 10. Пластика кости титановой пластиной

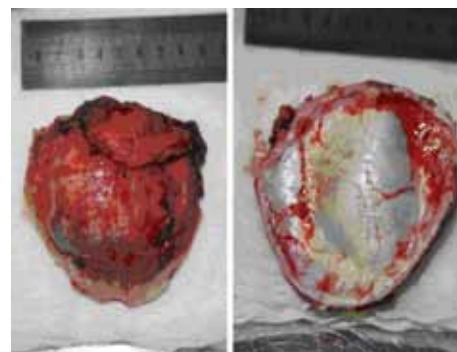


Рис. 11. Макропрепарат

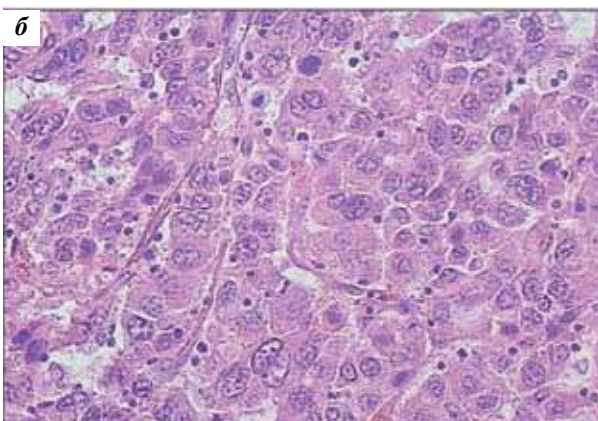
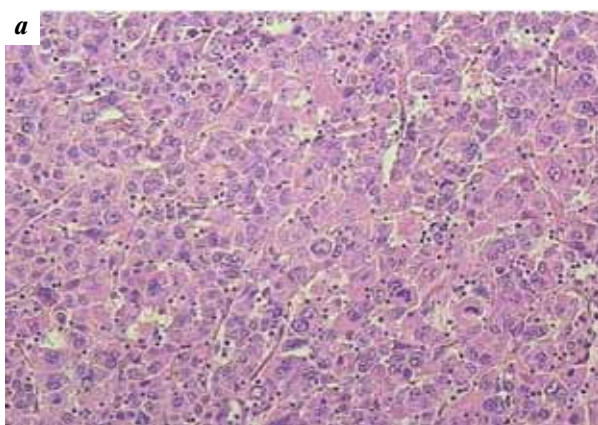


Рис. 12. Обычное окрашивание (гематоксин-эозин)

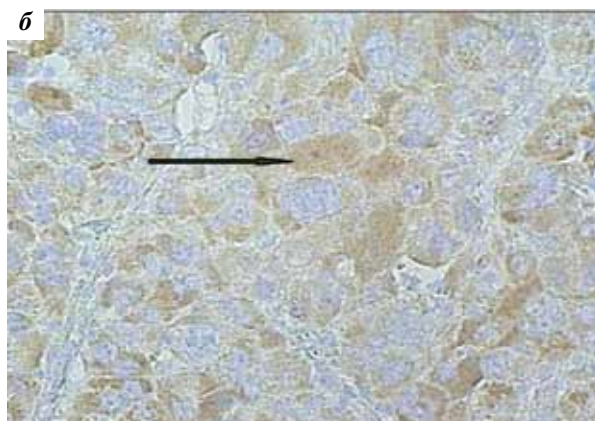
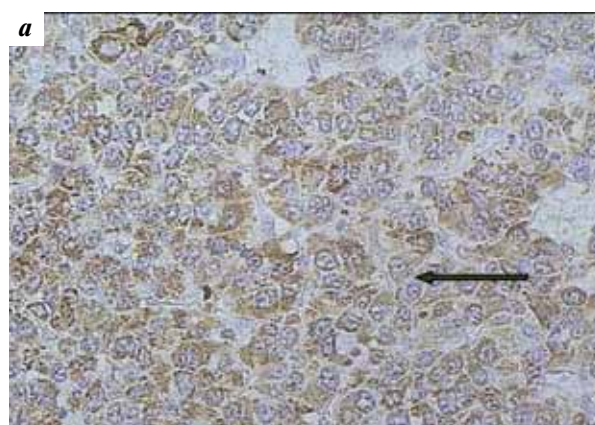


Рис. 13. Иммуногистохимическое исследование с использованием дополнительных маркеров: а — маркер *hepatocyt specific antigen* окрашивает гранулы в цитоплазме нормальных гепатоцитов и их злокачественных производных; б — цитоплазматическая экспрессия TTF (Thyroid Transcription Factor — 1) — окрашивание митохондрий нормальных и опухолевых производных гепатоцитов



Рис. 14. Внешний вид пациентки после операции

через 2 мес после операции отмечена положительная динамика в виде уменьшения очагов в печени. При МРТ-исследовании ГМ данных за прогрессирование процесса не отмечено (рис. 15). Продолжительность жизни пациентки с момента начала заболевания по настоящее время составляет 13 мес.

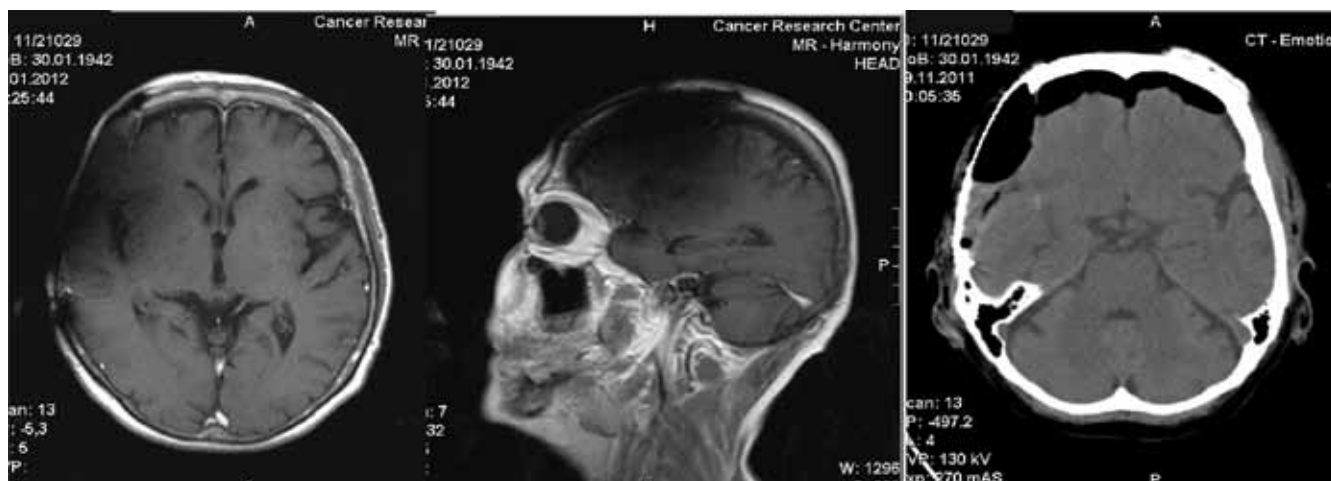


Рис. 15. МРТ- и КТ-исследования ГМ после операции

Так как в литературе описано мало случаев церебрального метастазирования гепатоцеллюлярной карциномы и пока не существует точных стандартов лечения данной категории больных, все же хирургический подход (учитывая описанный в статье клинический случай) является эффективным методом, продлевающим продолжительность и качество жизни пациентов, что, несомненно, должно учитываться в дальнейших исследованиях. Бесспорно, проблема вторичного поражения ГМ является больше биологической, чем хирургической, и тотальное удаление очага поражения не свидетельствует о выздоровлении пациента.

В настоящее время нет единого мнения и не сформулирована тактика лечения больных с редко метастазирующими в ГМ опухолями, не определены факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз заболевания, знание которых позволило бы на догоспитальном этапе оценивать возможную эффективность планируемого лечения. Таким образом, наличие вышеуказанных нерешенных вопросов в хирургическом подходе к лечению больных с метастазами в ГМ, высокий удельный вес этой патологии в структуре нейроонкологических заболеваний, сохраняющиеся высокие показатели некурабельности и низкая выжи-

ваемость в данной группе пациентов обуславливают актуальность этой проблемы в онкологии.

В общей проблеме злокачественных опухолей метастатическое поражение ГМ занимает особое место. Это связано со своеобразными условиями развития стремительно прогрессирующего очага поражения в замкнутом внутричерепном пространстве, приводящего к быстрому нарушению жизненно важных функций ГМ, тогда как само по себе поражение опухолевым процессом внутренних органов допускает более продолжительную сохранность компенсаторных способностей организма, создающих определенный резерв времени для более эффективного проведения комплексной терапии. Отсюда вытекает практический вывод, определяющий роль и место нейрохирургических вмешательств, направленных на удаление метастатического узла из ГМ, в общей системе лечебных мероприятий при злокачественных опухолях. При условии следования вышеперечисленным требованиям и показаниям, по нашему мнению, можно более широко применять хирургический метод лечения метастатического рака ГМ, при этом достигая не только увеличения продолжительности жизни больных, но и улучшения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин М.Б. Лучевая диагностика метастатического поражения головного мозга. Вестник Московского онкологического общества 2004;1:7.
2. Allan S.G., Cornbleet M.A. Brain metastases in melanoma. In: Therapy of Advanced Melanoma. Ed. P. Rumke. Basel: Karger, 1990. Vol. 10.
3. Badalament R.A., Cluck R.W., Wong G.Y. et al. Surgical treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. Urology 1990;36:112.
4. Brega K., Roninson W.A., Winston K. et al. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. Cancer 1990;66:2105–10.
5. Byrne T.N., Cascino T.L., Posner J.B. Brain metastasis from melanoma. J Neurooncol 1983;1(4):313–7.
6. Choi H.J., Cho B.C., Sohn J.H. et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. J Neurooncol 2009 Feb;91(3):307–13.
7. Decker D.A., Decker V.L., Herskovic A. et al. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: Prognosis and treatment. J Clin Oncol 1984;2:169–73.
8. Frati A., Salvati M., Giarnieri E. et al. Brain metastasis from hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus. J Exp Clin Cancer Res 2002;21:321–7.
9. Friedman H.D. Hepatocellular carcinoma

with the central nervous system of metastasis: a case report and literature review. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:139–44.

10. Fell D.A., Leavens M.E., McBride C.M. Surgical versus nonsurgical management of metastatic melanoma of brain. *Neurosurgery* 1980;7:238–42.

11. Galicich J.H., Sundaresan N., Arbit E. et al. Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. *Cancer* 1980;45:381–6.

12. Langer C., Mehta M. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23:6207–19.

13. Leavens M.E., Moser R.P., Obbens E.A.M.T. et al. Surgical treatment of metastatic brain tumors. *The Cancer Bulletin* 1986;38:39.

14. Magilligan D.J., Rogers J.S., Knighton R.S. et al. Pulmonary neoplasm with solitary cerebral metastasis. Results of combined excision. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:690–8.

15. Magilligan D.J. Treatment of lung cancer metastatic to the brain. Results of combined excision. *Surg Clin North Am* 1987;67:1073–80.

16. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.

17. Patchell R.A., Regine W.F., Renschler M. et al. Comments about the prospective randomized trial by Aoyama et al. *Surg Neurol* 2006 Nov;66(5):459–60.

18. Peres M.F., Forones H.M., Malheiros C.M. et al. Hemorrhagic cerebral metastasis as a first manifestation of a hepatocellular carcinoma. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:658–60.

19. Pieper D.R., Hess K.R., Sawaya R.E. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4(6):481–90.

20. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579.

21. Salerno A., Munro D.D., Little J.R.

Surgical treatment of bronchogenic carcinoma with a brain metastasis. *J Neurosurg* 1978;48:350–4.

22. Sawaya R., Bindal R.K. Metastatic brain tumors. In: Kaye A.H., Laws E.R. (eds). *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995. P. 923–946.

23. Seinfeld J., Wagner A.S., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Brain metastases from hepatocellular carcinoma in US patients. *J Neurooncol* 2006;76(1):93–8.

24. Shuangshoti S., Rungruxsirivorn S., Panyathanya P. Intracranial metastasis of hepatic carcinomas: a study of 9 cases within 28 years. *J Med Assoc Thai* 1989;72:307–13.

25. Stortebecker T.P. Metastatic tumors of the brain from a neurosurgical point of view. A follow-up study of 158 cases. *J Neurosurg* 1954;11:84–111.

26. Weinberg J.S., Lang F.F., Sawaya R. Surgical management of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2001;3(6):476–83.