

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© А. О. Войнарович, В. Л. Кассиль, 1992 УДК 616.8-006,04-033.2

А. О. Войнарович, В. Л. Кассиль

Сравнительная характеристика метастатического поражения головного мозга при различных видах опухолей

НИИ клинической онкологии

Частота метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у онкологических больных составляет от 3 до 76% [1-3]. Такое разнообразие данных различных авторов свидетельствует о многих нерешенных вопросах в данной проблеме и вызывает пристальный интерес клиницистов: невропатологов, онкологов, патоморфологов [1-6]. Характер и степень этих поражений определяют выбор дальнейшей тактики ведения онкологического больного, что делает проблему метастазирования в ЦНС важной для онкологии.

Целью исследования являлась разработка методологических основ диагностики и систематизации клинических проявлений метастатического поражения головного мозга у онкологических больных с часто встречающимися локализациями первичных опухолей.

Материал и методы. Обследовано 517 больных, находившихся на стационарном лечении в клиниках ВОНЦ АМН СССР: рак легкого — 220 больных, рак молочной железы — 112, меланома — 67, рак почки — 21, рак яичка — 18, трофобластические опухоли матки — 23, рак носоглотки — 56. Возраст 313 больных был от 36 до 60 лет (64%), т.е. наиболее работоспособный возраст. Мужчин было 301, женщин 216 (соотношение 1,3:1,0).

Всем больным проводили общеклиническое обследование, включающее неврологический осмотр, а также методы, применяемые в различные периоды лечения больных: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта и костей (по показаниям), исследование гемограмм, биохимических показателей, сканирование печени, эндоскопические исследования дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, после осмотра невропатологом и при подозрении на метастатическое поражение ЦНС проводили специальные исследования: запись биопотенциалов головного мозга (ЭЭГ), сканирование головного мозга, эмиссионную и компьютерную томографию, люмбальную пункцию, осмотр окулистом глазного дна.

Неврологический контроль за состоянием больного осуществляли до лечения и неоднократно в процессе облучения головного мозга с выделением ведущих не-

CLINICAL INVESTIGATIONS

A.O.Voynarevich, V.L.Kassil

Comparison of Brain Metastatic Affection in Various Tumor Diseases

Research Institute of Clinical Oncology

The rate of metastatic involvement of the central nervous system (CNS) in cancer patients is 3-76% [1-3]. The large scatter in the data proves that there are many problems to be solved in this field, and arouses great interest in neuropathologists, oncologists, pathologists [1-6]. The character and grade of the affection determine further management of the cancer patients, which makes the problem of the metastasizing to the CNS very important for oncology.

The purpose of this investigation was to develop basic methods for diagnosis and systematization of clinical manifestations of brain metastasizing in cancer patients with primary tumors of frequent localizations.

Materials and Methods. 517 patients treated at in-patient clinics of the AUCRC of the USSR AMS were entered into the study, including 220 patients with lung cancer, 112 breast cancer cases, 67 melanomas, 21 kidney cancers, 18 testicular cancers, 23 trophoblastic tumors of the womb, 53 nasopharyngeal cancers. The age of 313 patients ranged from 36 to 60 years (64%), i.e. was a time of the most social activity. There were 301 males and 216 females (1.3:1.1) in the group under study.

All the patients underwent general clinical examination, including neurologic investigations, X-ray of the chest, gastrointestinal tract and bones (by indication), hemogram study, biochemical assays, liver scan, endoscopy of respiratory and gastrointestinal tracts. Besides, after the neuropathologic examination suspects for CNS metastatic involvement were subjected to electroencephalography (EEG), brain scan, emission and computed tomography, lumbar aspiration and examination of the eye fundus by oculists.

Neurologic study of the patients' performance status was undertaken prior to treatment, regularly during brain irradiation with indicating basic neurologic symptoms and syndromes on day 3-7, and after the radiotherapy course, then during repeated treatment at the in-patient or out-patient clinics.

In order to determine degree of the neurologic deficiency we used a clinical classification of our own,

Таблица 1/ Table 1

Частота интракраниального и экстрацеребрального поражения ЦНС у различных групп онкологических больных
Rate of intracranial and extracerebral CNS involvement in various cancer patients

Симптомы и синдромы	% от общего числа (n=517)	Рак легкого		Рак мо- лочной железы (n=112)	Мела- нома (n=67)	Рак почки (n=21)	Рак яичка (n=186)	Трофо- бласти- ческие опу- холи матки (n=23)	Рак но- со- глотки (n=56)
		мелко- клеточ- ный (n=120)	немел- коклет- очный (n=100)						
		% от числа больных в группе							
Интракраниальные / Intracranial:	79,8	90,3	94,0	82,2	89,6	85,7	100,0	95,6	—
синдром поражения больших полушарий /cerebral hemisphere involvement syndrome	64,6	39,2	60,0	61,6	23,8	80,9	22,2	43,5	—
синдром поражения мозжечка / cerebellar involvement syndrome	12,4	12,5	6,0	6,3	19,4	4,8	38,9	8,7	—
синдром поражения ствола, подкорки, желудочковой системы/syndrome of involvement of the stem, subcortical elements and ventricular system	23,0	19,1	8,0	14,3	46,3	—	38,9	43,4	—
Экстрацеребральные / Extracerebral:	20,2	9,2	6,0	17,8	10,4	14,3	—	4,4	100,0
лептоменингеальный / leptomeningeal	8,0	6,7	5,0	15,2	6,0	4,8	—	4,4	8,9
спинальный / spinal	12,5	2,5	1,9	2,6	4,4	9,5	—	—	1,8
нарушение черепно-мозговой иннервации по периферическому типу / cerebral innervation disorder of peripheral type	9,7	—	—	—	—	—	—	—	89,3
Symptoms and Syndromes	% of total no of cases (n=517)	% of no of patients in the group							
		small- cell (n=120)	non- small cell (n=100)	Breast cancer (n=112)	Mela- noma (n=67)	Kidney cancer (n=21)	Testi- cular cancer (n=186)	Tropho- blastic tumors (n=23)	Naso- pharyn- geal cancer (n=56)
		Lung cancer							

врологических синдромов и симптомов на 3—7-е сутки и после окончания облучения, затем по мере повторного поступления больного в стационар или амбулаторно.

Для определения степени неврологического дефицита мы использовали разработанную нами клиническую классификацию, состоящую из 4 степеней: 0 — клинически “немые” метастазы; 1-я — минимальная неврологическая симптоматика, требующая проведения дифференциальной диагностики; 2-я — очаговая симптоматика, позволяющая установить диагноз метастатического поражения ЦНС (прогрессирующий гемипарез, расстройство функций супратенториальных структур и др.); 3-я — выраженная неврологическая симптоматика (прогрессирующие очаговые симптомы, отек зрительных нервов, локальная моторная эпилепсия, нарушения сознания в сочетании с очаговой симптоматикой и др.).

Анализ особенностей клинических проявлений интракраниального метастазирования позволил выделить три основных синдрома поражения головного мозга: 1) синдром поражения больших полушарий; 2)

including 4 grades: 0 — clinically “mute” metastases; 1 — minimum grade neurologic symptoms requiring differential diagnosis; 2 — focal symptoms that allow diagnosis of CNS metastatic involvement (progressing hemiparesis, dysfunction of supratentorial structures, etc.); 3 — pronounced neurologic symptoms (progressing focal symptoms, optic nerve edema, local motor epilepsy, sensorium disorder in combination with focal symptoms, etc.).

Analysis of clinical manifestations of intracranial metastasizing determined three main syndromes of the brain affection: 1) hemisphere involvement syndrome, 2) cerebellum involvement syndrome; syndrome of involvement of the brain stem, subcortical elements, the ventricular system.

Besides, extracerebral syndromes were observed, as follows: leptomeningeal, spinal syndromes, cerebral innervation disorder of the peripheral type, envelope carcinomatosis.

Frequency and characteristics of the intracranial and extracerebral metastases in various cancer pa-

Таблица 2/ Table 2

Характеристика метастатического поражения ЦНС при различных локализациях первичной опухоли
Characteristic of CNS metastatic disease in various primary tumor localizations

Признак	Рак легкого		Рак молочной железы	Меланома	Рак почки	Рак яичка	Трофобластические опухоли	Рак носоглотки
	мелкоклеточный	немелкоклеточный						
	% от числа больных в группе							
Число метастазов: /Metastasis number: множественные / multiple солитарные/solitaty Начало / Beginning острое / acute подострое / subacute в течение 1-2 мес / within 1-2 months бессимптомное /asymthtomatic								
	54,2	35,0	40,2	94,0	14,3	94,4	91,3	100,0
	45,8	55,0	59,8	6,0	85,7	5,6	8,7	—
	6,7	12,0	10,8	42,0	9,5	44,5	52,2	—
	70,8	81,0	78,5	61,2	90,5	50,0	47,8	—
	11,7	4,0	9,0	—	—	—	—	100,0
	10,8	3,0	1,7	—	—	5,5	—	—
Characteristic	% of no of cases in the group							
	small-cell	non-small cell	Breast cancer	Melanoma	Kidney cancer	Testicular cancer	Trophoblastic tumors	Nasopharyngeal cancer
	Lung cancer							

синдром поражения мозжечка; синдром поражения стволовых структур, подкорковых образований, желудочковой системы.

Кроме того, у больных выявлялись и экстрацеребральные синдромы: лептоменингеальный, спинальный и нарушение черепно-мозговой иннервации по периферическому типу, карциноматоз оболочек.

Частота и характеристика интракраниального и экстрацеребрального метастазирования у разных групп онкологических больных представлены в табл. 1 и 2. Как видно из табл.1, подавляющее большинство метастазов приходилось на интракраниальное метастазирование (413 из 517), а экстрацеребральная патология составила только 104 наблюдения. Однако по рассматриваемым группам имелось существенное различие: при раке яичка метастатический процесс касался только головного мозга, в группах больных с трофобластическими опухолями, раком молочной железы и легкого он также составлял подавляющее большинство. Наоборот, при раке носоглотки интракраниального метастазирования не наблюдали.

Из табл.2 видно, что в разных группах больных было неодинаковое соотношение солитарных и множественных метастазов. Так, при раке почки, немелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы единичные метастазы встречались намного чаще, чем множественные. Но вообще множественные метастазы возникали чаще, чем солитарные, — у 305 (59,0%) из 517 больных. Наибольшее количество множественных метастазов наблюдалось при раке яичка, меланоме, трофобластических опухолях матки.

tients are presented in tables 1 and 2. As is seen from table 1, a vast majority of the metastases were intracranial (413/517), while the extracerebral pathology was observed in 104 cases. However there was a considerable difference among the groups studied: metastasizing in testicular cancer involved the brain alone, in patients with trophoblastic tumors, breast and lung cancer brain metastasizing was also predominant. On the contrary, there was no intracranial metastases in the nasopharyngeal cancer patients.

Table 2 shows that the ratio of solitary and multiple metastases was not the same in different groups of the patients. Solitary metastases were much frequent than multiple ones in kidney cancer, non-small cell lung cancer and breast cancer. However, in general, multiple metastases were more frequently observed than solitary ones — in 305 (59.0%) of 517 patients. The number of multiple metastases was the greatest in ovarian cancer, melanoma, trophoblastic tumors of the womb.

The advance of the CNS metastatic involvement was mainly acute-subacute (387/517 — 74.9%). More benign, slow course of the disease was observed just in one third of the patients (110 — 21.2%). Higher malignancy of the cerebral metastases was characteristic of trophoblastic tumors of the womb, testicular cancer and melanoma. More benign metastatic course, development of the metastases within 1-2 months were observed in the kidney and breast cancer cases (see table 2).

Of note: the metastatic involvement of the CNS as

Таблица 3/ Table 3

Оценка исходных клинических проявлений метастатического поражения ЦНС при различных локализациях первичной опухоли
Evaluation of starting clinical manifestations of CNS metastatic involvement in various primary tumor localizations

Клинические проявления	Рак легкого		Рак молочной железы	Меланома	Рак почки	Рак яичка	Трофобластические опухоли матки	Рак носоглотки
	мелкоклеточный	немелкоклеточный						
	% от числа больных в группе							
Клинически "немые" метастазы/Clinically "mute" metastases	10,8	3,0	1,6	—	—	5,5	—	—
Минимальная неврологическая симптоматика, требующая проведения дифференциальной диагностики/Minimum grade neurologic symptoms, requiring differential diagnosis	7,5	6,0	11,5	10,0	4,0	—	—	66,6
Очаговая симптоматика, позволяющая поставить диагноз метастатического поражения ЦНС/Focal symptoms allowing the diagnosis of CNS metastatic involvement	15,1	16,0	17,8	26,0	28,6	—	26,1	32,2
Выраженная неврологическая симптоматика/Pronounced neurologic symptoms	66,6	75,0	68,7	67,2	66,6	94,5	73,9	1,8
Clinical manifestations	% of no of cases in the group							
	small-cell	non-small cell	Breast cancer	Melanoma	Kindey cancer	Testicular cancer	Trophoblastic tumors	Nasopharyngeal cancer
	Lung cancer							

Характер развития метастатического поражения ЦНС был, по нашим данным, в основном острым — подострым (у 387 из 517 — 74,9%). Более доброкачественное, медленное течение наблюдалось лишь у трети пациентов (110 — 21,2%). Большей злокачественностью по остроте течения церебральных метастазов отличались группы больных с трофобластическими опухолями матки, раком яичка и меланомой. Более доброкачественное течение метастазов, развитие их на протяжении 1-2 мес было при раке почки и при раке молочной железы (см. табл.2).

Следует отметить, что метастатическое поражение ЦНС как единственное проявление отдаленного метастазирования было только у 131 (25,3%) больного, а при наличии метастазов в другие органы — у 386 (74,7%), т.е. у большинства пациентов на момент установления метастазов в мозг имела место IV стадия заболевания (85,7%).

Анализ наших наблюдений показал, что метастатическое поражение ЦНС проявилось:

до установления первичного диагноза опухоли только в группах больных раком почки (4,7%) и раком легкого (2,7%);

одновременно с установлением первичного диагноза в основном в группах больных раком носоглотки

a single manifestation of distant metastasizing was detected in 131 (25.3%) patients and together with metastases in other sites — in 386 (74.7%) cases — i.e. most patients (85.7%) had the diagnosis of stage IV disease.

Our observations showed that the metastatic CNS involvement manifested itself

before the primary tumor diagnosis in kidney (4.7%) and lung (2.7%) cancer cases only;

simultaneously with primary diagnosis mainly in patients with nasopharyngeal (98.2%), kidney (28.5%), testicular (22.2%) and lung (21.4%) cancer;

at the beginning of progressive disease mainly in patients with trophoblastic tumors of the womb and less often in testicular cancer (11.1%);

on therapy, from the beginning of progressive or recurrent disease — most frequently in non-small cell lung cancer (63.0%), trophoblastic tumors (60.8%), in half of breast cancer cases and in one third of the melanomas. On achieving persistent remission or stable main disease due to modern therapeutic methods, the metastases developed mainly in melanoma (61.2%), small cell lung cancer (53.3%), breast cancer (42.0%) and trophoblastic tumors

(98,2%), раком почки (28,5%), яичка (22,2%) и легкого (21,4%);

одновременно с началом прогрессирования, чаще всего у больных трофобластическими опухолями матки и реже при раке яичка (11,1%);

на фоне проводимого лечения с момента начала прогрессирования или рецидива чаще всего при мелкоклеточном раке легкого (63,0%), трофобластических опухолях (60,8%) в половине наблюдений при раке молочной железы, в трети случаев при меланоме. При наступлении стабилизации или стойкой ремиссии основного процесса под воздействием современных методов терапии метастазы чаще развивались при меланоме (61,2%), при мелкоклеточном раке легкого (53,3%), при раке молочной железы (42,0%) и трофобластических опухолях (30,6%). До 1 года после наступления ремиссии метастазы в ЦНС развились у 43,3% больных и до 2-3 лет — у 56,7%.

Клинические проявления метастазирования при первом осмотре (по приведенной выше схеме) представлены в табл.3. Как видно, клинически "немые" метастазы чаще выявлялись среди больных мелкоклеточным раком легкого, 1-я степень проявлений была более характерной для больных раком носоглотки, 2-я степень примерно одинаково часто встречалась у пациентов с меланомой, трофобластическими опухолями матки, раком почки и раком носоглотки, 3-я степень поражения чаще всего выявлялась при первичном осмотре у больных раком яичка и крайне редко при раке носоглотки.

Таким образом, проведенный анализ показал, что развитие метастазов в ЦНС является проявлением генерализации опухолевого процесса. Чаще развиваются множественные метастазы с локализацией в головном мозге, реже поражаются оболочки головного и спинного мозга и сам спинной мозг. Клинические проявления метастатического поражения мозга укладываются в три основных синдрома и зависят от гистологического строения первичной опухоли, течение его чаще острое и подострое и имеет свои особенности в зависимости от различных видов опухолей. Более чем у половины больных метастазы в мозг возникли на фоне стабилизации или стойкой ремиссии основного заболевания. Это свидетельствует, что метастатическое поражение ЦНС может развиваться независимо от состояния первичного очага у онкологических больных. Последний факт представляется нам чрезвычайно важным в плане своевременной диагностики метастазов в мозг. При появлении у больного, страдающего или страдавшего в прошлом каким-либо онкологическим заболеванием, неврологических симптомов, особенно локальных, необходимо постоянно помнить, что они могут быть проявлением метастатического процесса, и соответственно проводить обследование пациента.

(30.6%). Within 1 year of remission the CNS metastases were detected in 43.3% of the patients and within a 2-3 year period — in 56.7%.

Clinical manifestations of the metastases detected at the first examination (according to the above-mentioned scheme) are summarized in table 3. As is seen the clinically "mute" metastases were mainly discovered among the patients with small cell lung cancer, grade 1 was more characteristic of nasopharyngeal cancer patients, grade 2 was about equally frequent in the patients with melanoma, trophoblastic tumors of the womb, kidney and nasopharyngeal cancer, grade 3 was most frequently observed at the first examination in ovarian cancer patients and very rarely in the nasopharyngeal cancer cases.

The analysis has shown that development of CNS metastases is a manifestation of tumor disease generalization. Brain multiple metastases are more frequent, while envelopes of the brain and spinal marrow, as well as the spinal marrow itself are involved less frequently. Clinical manifestations of brain metastases may be stratified depending upon histologic structure of the primary tumor into 3 main syndromes with mainly acute and subacute course which have characteristic features in different tumor types. More than half of the patients developed brain metastases during stable disease or persistent remission of the dominant disease. This proves that CNS metastases may develop irrespective of the primary tumor stage in cancer patients. The last fact seems to be of great importance as concerns timely diagnosis of brain metastasizing. One should always keep in mind that development of neurologic, in particular local, symptoms in patients with a cancer disease or in those having it in the past may give evidence of metastasizing, and carry out the patients' examination with due regard to it.

Литература / References

1. Ромоданов А.П., Зозуля Ю.А., Соснов Ю.Д. Метастатические опухоли головного мозга. — Киев, 1973.
2. Абдурашулов Д.М. Вопросы лечения, прогнозирования и реабилитации больных с метастатическими опухолями. — Ташкент, 1985.
3. Hirsch F.K. // *Europ. J. Clin. Invest.* — 1973. — P. 140-160.
4. Bunn P.A., Nugent I.L. // *Sem. Oncol.* — 1978. — Vol. 111, № 5. — P. 314-322.
5. Lurian I.R. // *J. Reprod. Med.* — 1988. — Vol. 32, № 9. — P. 675-679.
6. Dup Beshter B., Berkovitz R.S. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1988. Vol. 39, № 2. — P. 199-207.

Поступила 24.01.91. / Submitted 24.01.91.