



**Медицински университет - Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина”
Катедра “Неврохирургия и УНГ болести”**

д-р Николай Ангелов Пеев

**ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ
ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ
С МОЗЪЧНИ МЕТАСТАЗИ**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”

Научен ръководител:
Доц. д-р Светослав Калевски, дм

Официални рецензенти:
Проф. д-р Петър Вълканов, дм
Доц. д-р Тихомир Евтимов, дм

Варна, 2014

Дисертационният труд съдържа 164 страници, включващи 12 таблици и 24 фигури. Цитирани са 351 литературни източници, от които 3 на кирилица и 348 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на разширен катедрен съвет на Катедра “Неврохирургия и УНГ болести” при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна на 11/04/2014

Състав на научното жури:

Председател:

1. Доц. д-р Светослав Калевски, дм

Членове:

2. Проф. д-р Петър Вълканов, дм – рецензент

3. Доц. д-р Борислав Китов, дм – рецензент

4. Доц. д-р Васил Каракостов, дм

5. Доц. д-р Тихомир Евтимов, дм

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 21/10/2014 отчаса в, на открито заседание на научното жури.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение.....	4
2. Цел и задачи.....	5
3. Методика и организация на изследването.....	6
4. Резултати и обсъждане.....	14
5. Заключение.....	47
6. Изводи.....	49
7. Приноси.....	52
8. Публикации, свързани с дисертационния труд.....	53

ВЪВЕДЕНИЕ

По данни на Световната Здравна Организация (СЗО) за 2005 година, от 58 милиона смъртни случая в световен мащаб, 7,6 милиона (13%) се дължат на неопластични заболявания. Така те се нареждат като третата по честота причина за смърт (WHO 2006). Според прогнозите на СЗО през 2015 година се очаква смъртните случаи в следствие малигнени заболявания да бъдат 9 милиона, за 2020 – 10,3 милиона, а за 2030 година – 11,4 милиона. Предполага се, че до 2020 г. броят на новооткритите случаи ще се увеличи с 50% – от 10,9 млн. новооткрити през 2002 до 16 млн. през 2020 г. (WHO 2006)

В проучване за България обхващащо периода 1968-2017г, в унисон с прогнозите на СЗО, се отбелязват тенденции към значително нарастване честотата на онкологично болните – за периода 2012-2017 се очаква заболяемостта от карцином на белите дробове да нарастне с около 43% в сравнение с периода 1998-2002, при карцинома на гърдата се очаква ръст от 40%, при карцинома на простатата - 30%, за карцинома на маточната шийка – 25% и т.н

Наше проучване показва ръст от 43% за 10-годишен период (1993 – 2003) на онкологично болните във Варненски регион.

Фактите говорят, че паралелно на напредъка в медицината броят на болните от неопластични заболявания непрекъснато се увеличава. Ранната диагностиката и лечението на туморите във връзка с въвеждането на нови високи технологии за ранно откриване и по-успешно третиране, води до увеличаване на откриваемостта и на мозъчните метастази и необходимостта от тяхното лечение. Пролонгираната преживяемост вследствие на прогреса в лечението на първичните тумори също допринася за нарастване на броя на пациентите с мозъчни метастази. По литературни данни около 20 – 40 % от болните с неопластични заболявания развиват ММТ и понастоящем съставляват около 0,15 % от населението на земята.

Известен е фактът, че ММ индицират принадлежността на болния към 4-ти онкологичен стадии със съответните прогностични оценки за продължителността на живота - най-често в рамките на по-малко от година. Въпреки че повечето ММ не представляват хирургичен проблем за възможностите на съвременната неврохирургия, т.е. могат да бъдат ексцизирани без да бъде пречинен сериозен и траен неврологичен дефицит и усложнения, пронозата при тази категория болни остава лоша –

продължителност на очаквания предстоящ живот от порядъка на месеци. Причината за това е развитието на нови метастази на мозъка в областта на резекцията на пъвата ММ или на места отдалечени от резекцията на първичната ММ, а не на последно място и прогресията на първичния тумор.

Независимо от средностатистически лошата прогноза, неусложнената с постоперативни компликации хирургична ексцизия предлага, макар и за неособено продължителен срок, значително по-добро качество на живота чрез бързото ликвидиране на интракраниалната хипертензия, редуциране или изчезване на неврологичния дефицит и болката.

Това прави въпросите свързани с оптималното хирургичното поведение при мозъчни метастази значими, а прогреса в третирането им особено актуален.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

А. Цели

- Преглед на достъпната литература по проблемите свързани с метастатичните мозъчни тумори (ММТ) и съпоставка с получените от нас резултати при статистическата обработка на събраната ретроспективно информация и проспективното наблюдение на болните с диагноза ММТ преминаващи през НХК-Варна.
- Установяване на динамичните тенденции в епидемиологията на пациентите с ММ и в тази връзка адаптиране на поведението на неврохирурга към съвременните насоки и изисквания за лечение на тази група пациенти.
- Подобряване и модулиране на настоящите алгоритми за лечение на пациентите с ММ.

Б. Задачи

За постигането на посочената цел си поставихме следните задачи:

1. Установяване на разпределението по години на пациентите с неопластични заболявания за областите Варна и Добрич за периода 1983 – 2006
2. Установяване на разпределението на ММТ/честота, пол, възраст/
3. Установяване на разпределението на ММТ по години за периода 1993 – 2006

4. Установяване на особености в съвременното клинично протичане на заболяването при пациентите с ММ.
5. Дефиниране на прогностични фактори при хирургичното лечение на пациентите с ММ – имунохимистохимичен анализ на тъкани от мозъчни метастази с цел установяване на връзката между пролиферативната активност на ММ и клиничното протичане:
 - оценка на пролиферативната активност на тъкани от мозъчни метастази добити при хирургичното лечение на болни в клиниката по неврохирургия при МБАЛ „Св. Анна” – Варна.
 - изчисляване на индекси пролиферация
 - съпоставка с клиничния ход на заболяването
 - модулиране на клиничния мениджмънт въз основа на пролиферативния потенциал на ММ
6. Дефиниране на модел на поведение на неврохирурга при пациенти с ММ, третирани със ”стереотаксична радиохирургия” и конвенционална хирургична ексцизия на ММ, при които след лечението се установява симптоматична лезия.
7. Селектиране на субгрупи от пациенти при които да се приложат оптимизирани терапевтични подходи с цел получаване на оптимални резултати от лечението.
8. Дефиниране на модел на хирургична ексцизия на ММ с цел подобряване на постоперативните резултати и намаляване на постоперативните локални рецидиви.

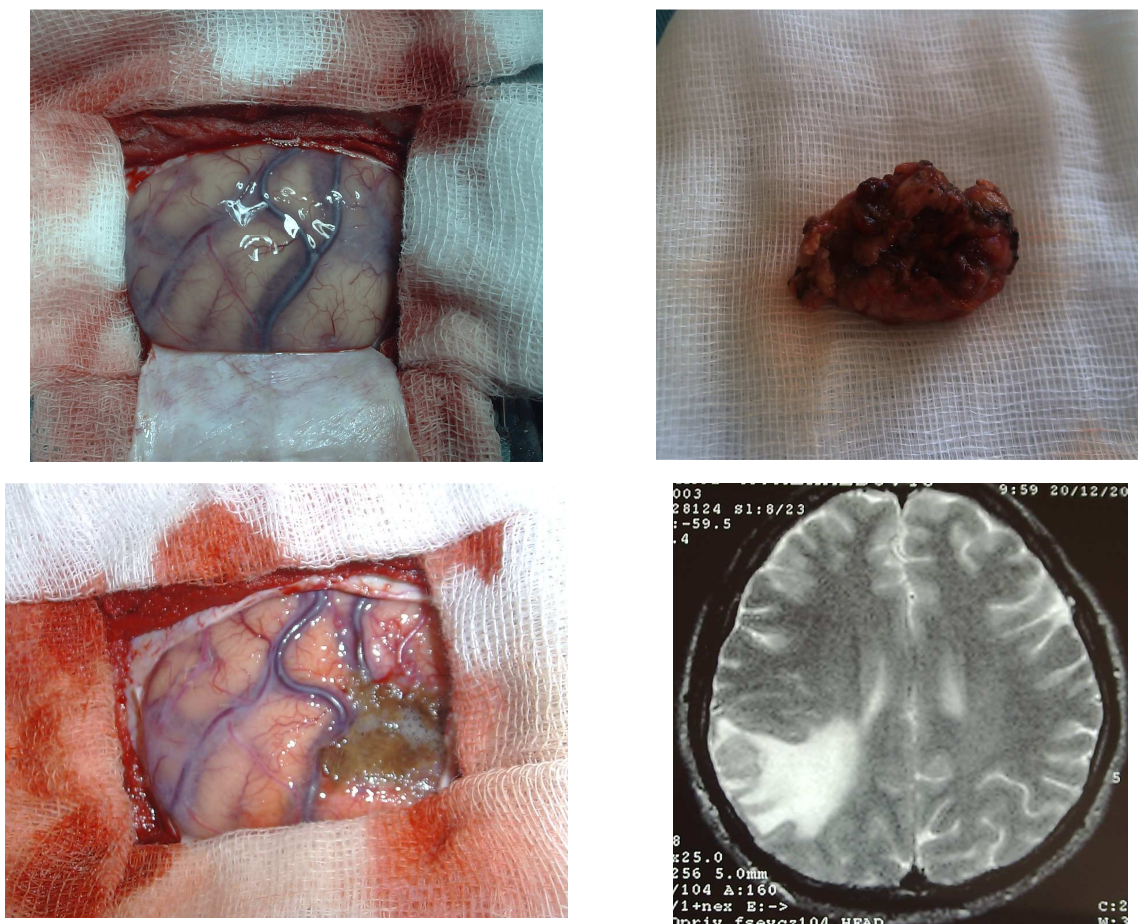
МЕТОДИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

- **А. Предмет на изследване** - оперативното лечение на пациентите с мозъчни метастази и настоящите алгоритми за лечение.

Б. Обекта на изследване са:

- **25 пациента оперирани в университетската клиника по неврохирургия на МБАЛ”Св.Анна-Варна” АД.**

При всички пациенти е установена единична, хирургически достъпна и добре демаркирана от околния паренхим мозъчна метастаза, която е ексцизирана тотално (Фиг.1).



Фиг. 1. Тотална ексцизия на мозъчна метастаза

Нито един от пациентите не получава адювантна лъчетерапия след хирургичното лечение. При всички пациенти е установено неконтролирано системно заболяване. Групата е съставена от 7 жени и 18 мъже с възраст от 35 до 76 години.

При повечето от пациентите, установената ММ е с произход белодробен карцином, явяващ се по този начин най-честият първоизточник. При един от пациентите не се установи локализацията на първичния тумор (Табл. 1).

Табл. 1. Разпределение на пациентите

№	Пол	г.	Локализация на п.т.	I	Релапс до 2м	Клин. презентация	Моз. оток
1	ж	66	Базо-спиноцел. (СА)	0.4232	не	метахроннна	+
2	м	60	белодробен СА	0.3964	не	метахроннна	+++
3	м	58	бъбречен СА	0.5712	да	синхронна	++
4	м	50	дебелочревен СА	0.6815	да	синхронна	+++
5	м	49	медиастин. невробластом	0.4345	не	метахроннна	+

6	м	70	неизвестен	0.5286	не	синхронна	+++
7	ж	76	бъбречен СА	0.3916	не	метахронна	+++
8	м	56	белодробен СА	0.7954	да	синхронна	+
9	ж	57	мамарен СА	0.5446	не	метахронна	+++
10	м	63	белодробен СА	0.8133	да	синхронна	++
11	ж	52	белодробен СА	0.7429	да	синхронна	+
12	м	46	белодробен СА	0.7899	да	синхронна	++
13	ж	47	белодробен СА	0.3518	не	метахронна	+++
14	ж	39	кожен меланом	0.2998	не	метахронна	+
15	м	62	белодробен СА	0.6703	да	синхронна	+
16	м	58	белодробен СА	0.7761	да	синхронна	+
17	м	61	белодробен СА	0.3131	не	метахронна	+++
18	м	35	белодробен СА	0.7586	да	синхронна	+
19	м	54	белодробен СА	0.4064	не	метахронна	+++
20	м	59	белодробен СА	0.4546	не	метахронна	++
21	м	61	дебелочревен СА	0.7255	да	синхронна	+++
22	м	54	белодробен СА	0.6331	не	синхронна	++
23	м	64	бъбречен СА	0.6629	да	синхронна	+++
24	ж	50	белодробен СА	0.7943	да	синхронна	++
25	м	60	белодробен СА	0.4890	да	метахронна	+++

- **308** пациента с ММТ подложени на стереотаксична радиохирургия за периода **2002 – 2008 г. във Fujieda Heisei Memorial Hospital Gamma Knife Center, Fujieda, Japan**, при което са селектирани пациенти с последваща неврохирургична резекция на ММТ в областта на третирианият с радиохирургия мозъчен обем.
- **251** оперирани пациента за **2003 – 2010 г. от МБАЛ “Св. Анна - Варна” АД, България и The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom** - ретроспективно проучени, като резултатите са интерпретирани с акцент върху начина по който е осъществена резекцията на ММТ - (Piecemeal/ Enbloc).

Селекцията на пациентите участващи в проучването е осъществена на базата на следните критерии:

- Тотална резекция на единичен ММТ, потвърдена на образните изследвания.
- Липса/наличие на локален рецидив в областта на осъществена по-рано резекция, потвърдена на образните изследвания.
- Липса на постоперативно лъчелечение.

Селектираните ретроспективно пациенти, отговарящи на горепосочените критерии са проучени документално. Отчетен е броя на пациентите с локален рецидив

в областта на първичната метастазектомия в рамките на 6 месеца от инициалната резекция. Селектираните с локален рецидив пациенти са разделени в две групи според методиката използвана по време на хирургичната ексцизия - Piecemeal/ Enbloc). Пациентите без локален рецидив в рамките на 6 месеца също са разделени на две групи според методиката използвана по време на хирургичната ексцизия. В получените субгрупи е отчетена честотата на локалните рецидиви, съответно честотата на Piecemeal/ Enbloc резекция.

Enbloc резекция се приема в случаите, в които в постоперативния хирургичен протокол хирургът описва ексцизия с техника позволяваща отстраняване без да се нарушават границите на тумора, т.е. когато ексцизията се осъществява на границата мозъчна – туморна тъкан. Piecemeal резекция се приема в случаите, в които в постоперативния хирургичен протокол хирургът описва ексцизия с техника нарушаваща границите на ексцизирания тумор и той се отстранява на части.

За локален рецидив се приема наличието на клинична прогресия и прогресия на тумор в областта на резекционната кухина от първичната метастазектомия.

В. Конкретни проучвания - за постигане на научноизследователските цели и за решаване на предварително формулираните задачи бяха направени следните проучвания:

- Епидемиологично проучване на онкоболните от Варненски и Добрички регион, даващо информация за разпределението на всички регистрирани онкоболни, както и тези в IV-ти стадии (по TNM класификация) по години за периода 1983-2006 година. За периода 1993 – 2006 г. е събрана и обработена статистически информация за преминалите през Неврохирургична клиника – Варна/НХК-Варна/ болни с ММТ.
- Парафинови срези на тъкани от мозъчни метастатични тумори (ММТ) от 25 клинични случая са обработени с имунохистохимични методи в “Панум институт” на Копенхагенски Университет, Дания. Обработката следва иновативен имунохистохимичен протокол за оцветяване със CDC47 – маркер специфично изявяващ ядрата на пролифериращите клетки, последвано от оцветяване на непролифериращите клетки с хематоксилин, което позволява да се изчислят индекси на пролиферативна активност, които от своя страна се съпоставят с особености на клиничното протичане, с цел дефиниране на прогностични фактори.

- Ретроспективно проучване на медицинската документация на 308 пациента с ММТ подложени на стереотаксична радиохирургия за периода 2002 – 2008 г. във Fujieda Heisei Memorial Hospital Gamma Knife Center, Fujieda, Japan, при което са селектирани пациенти с последваща неврохирургична резекция на ММТ в областта на третирианият с радиохирургия мозъчен обем. Проучването има за цел да изясни ролята на неврохирургията при пациенти със симптоматични лезии след лечение със стереотаксична радиохирургия.
- Ретроспективно проучване с цел да сравнят резултатите от хирургичната рецекция на единични ММ в два терциерни референтни центъра - МБАЛ “Света Анна” Варна, България и The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom. Пациентите оперирани за 8 години (2003 – 2010 г.) в двата референтни центъра - МБАЛ “Света Анна” Варна, България и The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom са ретроспективно проучени, като резултатите са интерпретирани с акцент в/у начина по който е осъществена резекцията на ММТ - (Piecemeal/ Enbloc).

Г. Провеждане и организация на проучването

- Период на епидемиологичното проучване на Варненска и Добричка област 2006 – 2007 г.
- Период на проучването в Дания 2012 – 2013 г.
- Период на ретроспективното проучване на документацията във Fujieda Heisei Memorial Hospital Gamma Knife Center, Fujieda, Japan 2008 г.
- Период на ретроспективното проучване на пациентите с ММ във МБАЛ “Света Анна” Варна, България и The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom 2003 – 2010 г.
- След обработка на резултатите и определяне на акцентите е проведено същинското изследване чрез обработката на данните с пакет за математическо-статистическа обработка SPSS v 17.0. в периода септември – декември 2013 г.

Д. Методи, приложени за реализирането на целта и задачите на изследването:

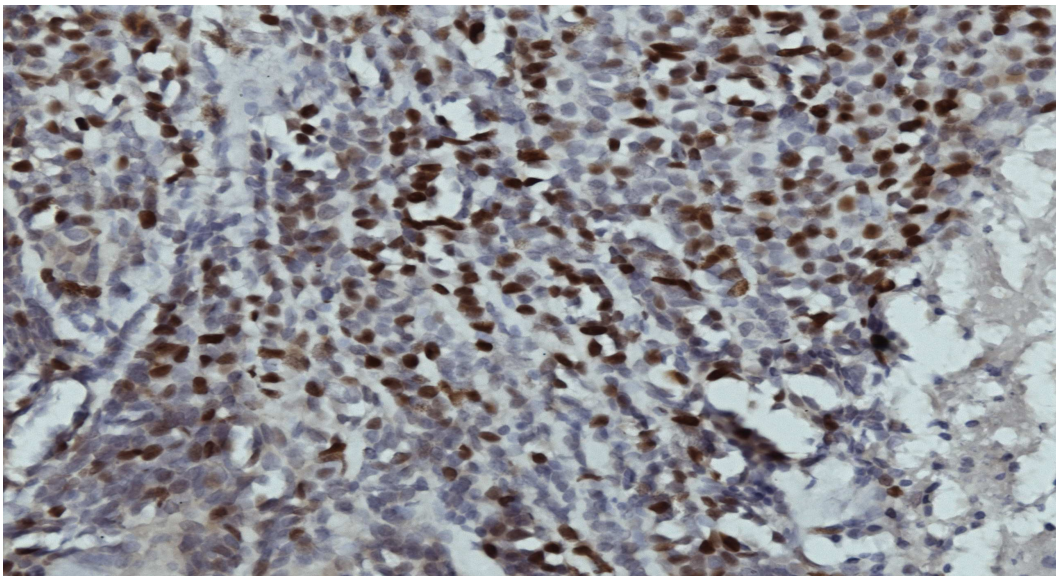
Д.1. Имунохистохимични методи

Обработката следва иновативен имунохистохимичен протокол за оцветяване със CDC47 – маркер специфично изявяващ ядрата на пролифериращите клетки, последвано

от оцветяване на непролифериращите клетки с хематоксилин, което позволява да се изчислят индекси на пролиферативна активност, които от своя страна се съпоставят с особености на клиничното протичане, с цел дефиниране на прогностични фактори.

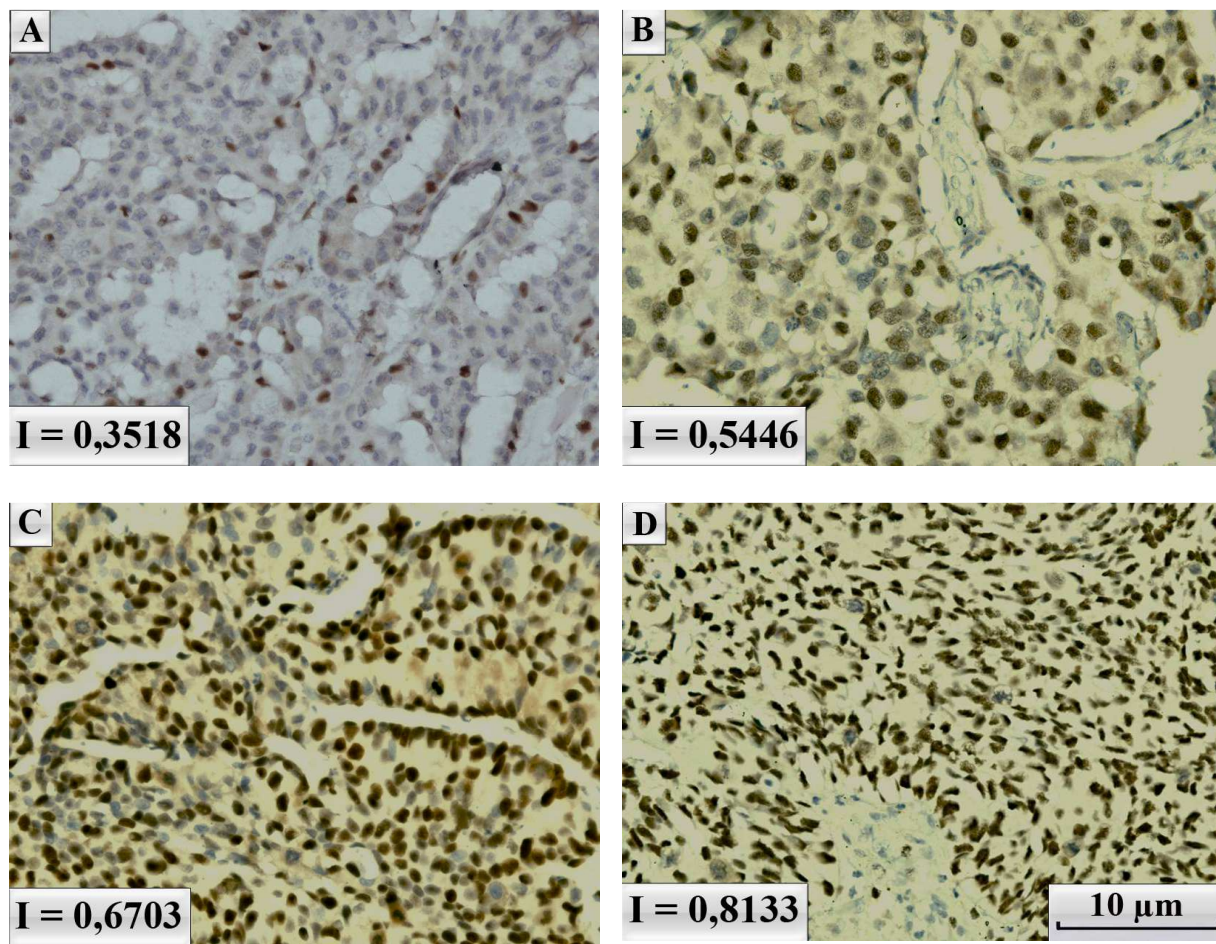
Парафинови срези на тъкани от мозъчни метастатични тумори (ММТ) от 25 клинични случая са оцветени паралелно с имунохистохимични методи за CDC47 – маркер специфично изявяващ ядрата на пролифериращите клетки и с хематоксилин – оцветяващ ядрата на клетките в покой (G_0).

Оцветяването следва имунохистохимичен протокол за оцветяване със CDC47. Преди финалната стъпка на дехидратиране с алкохоли и ксилен, срезите се потапят за 15 секунди в хематоксилин, след което се изплакват с TBS. Следва дехидратация, изсушаване и монтиране на покривното стъкло. CDC47 или още MCM7 е представител на MCM2-7 – фамилия протеини (6 на брой) отговорни за инициацията на репликацията при всички еукариотни клетки. Известно е, че MCM7 се утановява в ядрата само на клетки в процес на репликация и липсва при клетки във фаза G_0 . Това позволява да се да се оцветят специфично ядрата на пролифериращата фракция (ядрата оцветени в кафяво на фиг. 2 по долу).



Фиг. 2. Специфично оцветяване на ядрата на пролифериращата фракция (ядрата оцветени в кафяво)

С помощта на дигитален микроскоп са направени снимки на оцветените срези като са заснети полета с най голяма концентрация на пролифериращи клетки (Фиг. 3).



Фиг. 3. На фигурата са представени снимки на случаи с различна пролиферативна активност (A,B,C,D) – от ниска (A) към висока (D) пролиферативна активност. Използвани са миши моноклонални CDC74 антитела (1:200; Neomarkers/Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA; MS-862-P)

За всеки от случаите, на три полета с увеличение 400x, са заснети и са изброени клетките и са изчислени индекси на пролиферация. ($Index(I) = \frac{\text{брой пролифериращи клетки - CDC47 позитивни}}{\text{Клетки в покой - хематоксилин позитивни}}$). От получените три стойности (I_1, I_2, I_3), за всеки случай е изчислена средна стойност $[I = (I_1 + I_2 + I_3) / 3]$. Получените резултати, представени на таблица 2 по долу, са съпоставени с данни от клиничното протичане. Отчетени са следните клинични параметри:

- 1) рецидивни ММТ до 2 месеца от първата оперативна интервенция;
- 2) време на постаяне на диагнозата ММТ в зависимост от момента на установяване на първичното огнище (предшествващи, синхронни, метакронни);

3) мозъчен оток.

Три дигитални снимки на увеличение 400X са добити за всеки случай със дигитална микроскопска система Zeiss Axioplan two-light microscope, избирайки зони със максимална плътност, по аналог с методологията за стадиране на първичните мозъчни тумори (Naarasalo 2005). Броя на клетките позитивни за CDC74 се установява със специализиран софтуер (Image J), след което се изчислява индекс, базиран на съотношението към броя на клетките негативни за CDC74. Така описаният процес генерира три пролиферативни индекса за всеки случай. Последните се усредняват за да се получи общ пролиферативен индекс за всеки случай. (Index I = [брой пролифериращи клетки - CDC47 позитивни] / [Клетки в покой – хематоксилин позитивни]. От получените три стойности (I₁, I₂, I₃), за всеки случай е изчислена средна стойност $I=(I_1+I_2+I_3)/3$).

Отчетени и съпоставени с изчислените пролиферативни индекси са следните клинични параметри:

1) честота на ранните мозъчни релапси в изследваната група – мозъчни метастази установени в рамките на два месеца от първата краниотомия, в зона различна от ложето на първичната метастазектомия;

2) времеви период необходим за поставяне на диагнозата ММ, съотнесен към момента на диагностициране на първичния тумор;

3) перифокален мозъчен оток.

Отчитайки времеви период необходим за поставяне на диагнозата ММ, съотнесен към момента на диагностициране на първичния тумор, са дефинирани два типа ММ: 1) Синхронни ММ - установени преди или в рамките на 2 месеца от установяването на първичния тумор [301]; 2) Метахронни ММ, установени след повече от 2 месеца от установяването на първичния тумор.

Така пациентите от изследваната група са скенирани непосредствено след инициалната метастазектомия и два месеца след изписването. Избраният по този начин двумесечен период отговаря на двумесечния период който се използва за разграничаване на синхронните от метахронните ММ в нашата серия. Друга причина за избирането на двумесечен период са високата честота на морталитет, прогресията на системното заболяване (средна продължителност на живот по-малко от 7.1м). [107]

Перитуморният мозъчен оток се установява на направените при тези пациенти КТ и МРТ. Като „+” се означава перифокален оток видим на около 1-2 см около ММ; „++” повече от 1-2 см около ММ; „+++” когато отока обхваща цялата хемисфера.

Д.2. Статистически методи – за анализ и интерпретация на експерименталните данни с оглед разкриване същността на наблюдаваните явления и взаимозависимостите им, обект на настоящия дисертационен труд:

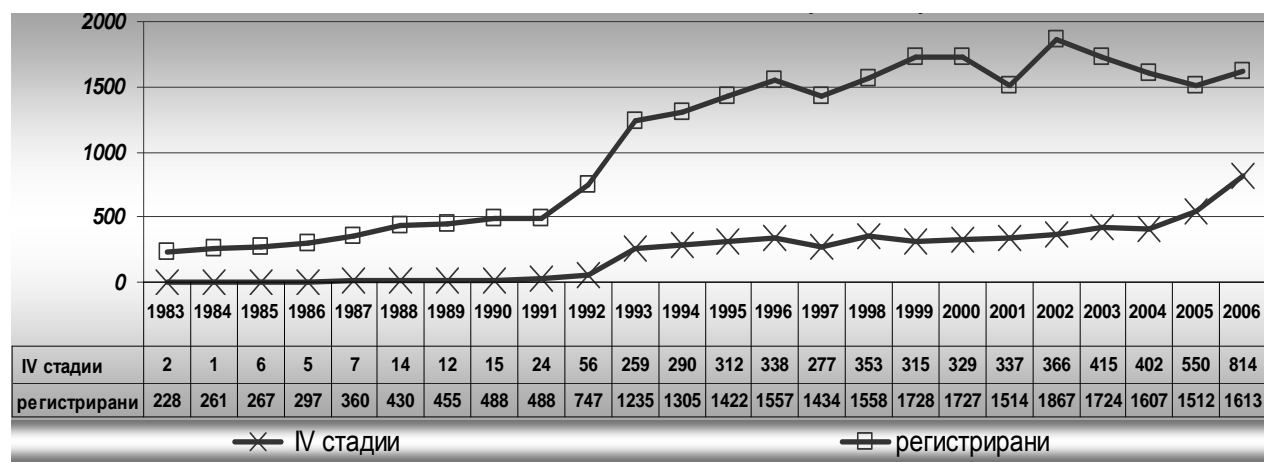
- ✓ Вариационен анализ - за установяване параметрите на изследваните променливи.
- ✓ **two sided t test** или **one-way analysis of variance (ANOVA)** – за сравняване на индексите на пролиферация при различните групи пациенти. Разликите са считани за достоверни при $P < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

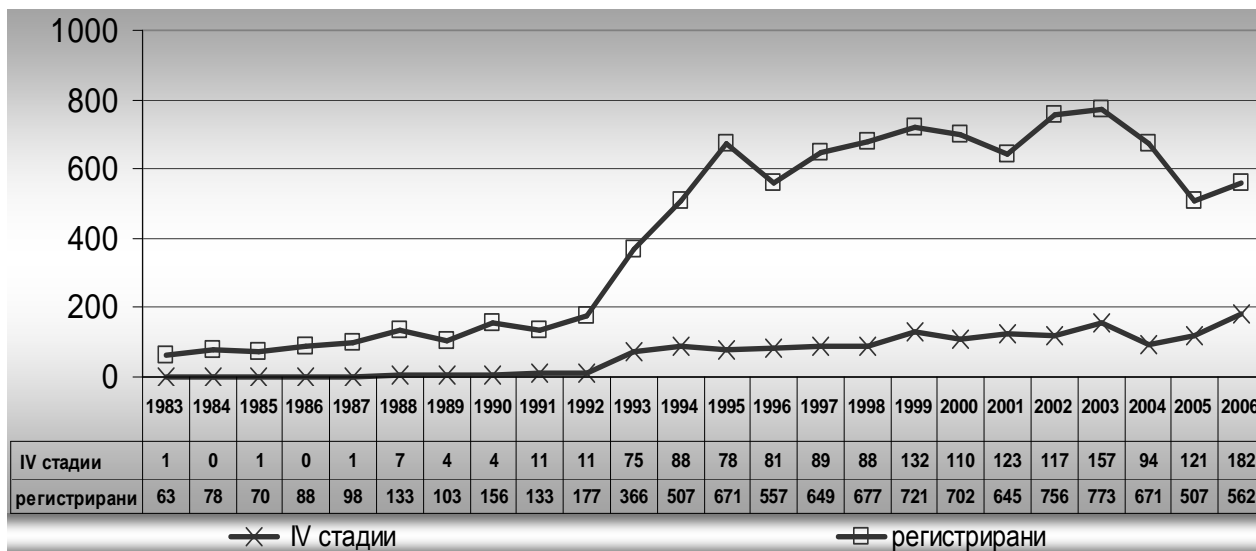
1. Епидемиологично проучване на онкоболните от Ваненски и Добрички регион

Епидемиологично проучване на онкоболните от Варненски и Добрички регион с цел установяване на разпределението по години на пациентите с неопластични заболявания за областите Варна и Добрич, установяване на разпределението на ММТ /честота, пол, възраст/, установяване на особености в съвременното клинично протичане на заболяването при пациентите с ММ и съпоставяне със световните епидемиологични тенденции.

На графиките (Фиг.4А и Фиг.4Б) на фиг. 4А се виждат ясно обособената и стабилна тенденция към нарастване броя на онкоболните, а също така броя и процентното отношение на болните в IV стадий /наличие на далечни метастази/, а графиката на фиг. 4Б отразява тенденцията към нарастване на броя на болните с мозъчни метастази за НХК – Варна.



Фиг. 4.А. Разпределение на онкоболните във Варненски регион

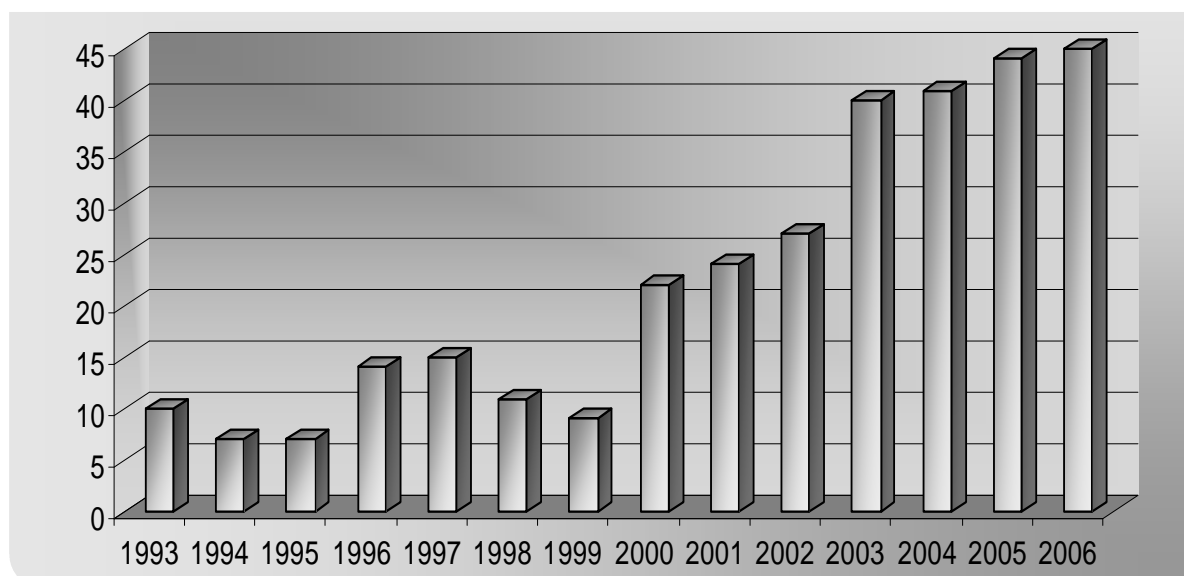


Фиг. 4.Б. Разпределение на онкоболните във Варненски регион

Нашето проучване показва ръст от 54% за 15-годишен период (1992 – 2006 г.) на онкологично болните във Варненски регион.

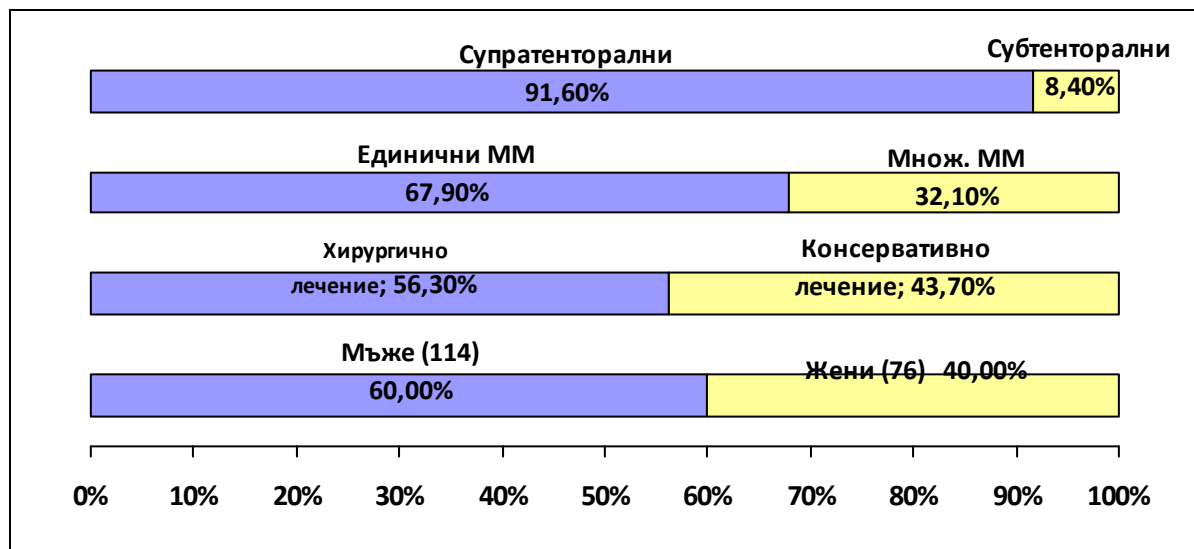
Така оформените тенденции съответстват на данните, представени в литературата за увеличаване броя на онкоболните в световен мащаб.

Фиг. 5 отразява тенденцията към нарастване на броя на болните с мозъчни метастази за НХК – Варна.



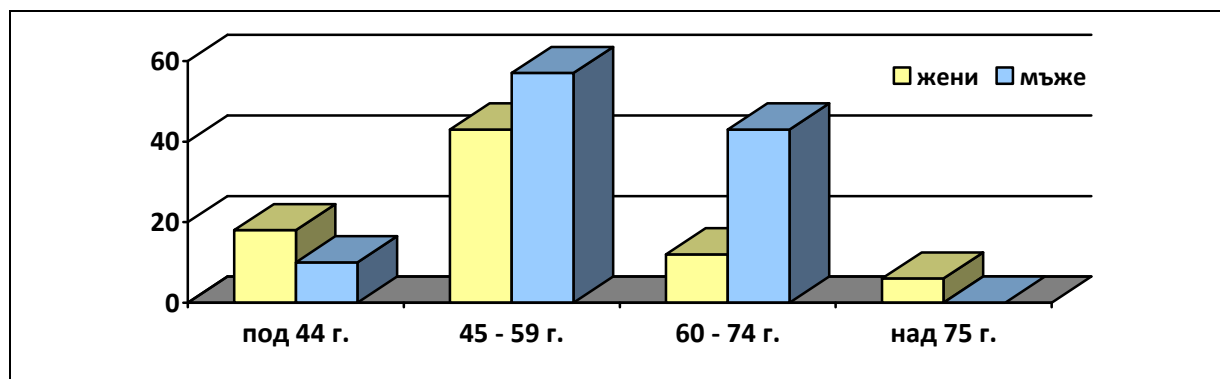
Фиг. 5. Болни с ММТ преминали през НХК - Варна

Фиг. 6 представя разпределението на пациентите по пол, локализация, брой и проведеното лечение. Видно е, че в проследената серия преобладават мъжете – 60% от пациентите, срещу 40% жени. Болшинството от метастазите са със супратенториална локализация – 99,6% и само 8,4% са субтенториални. При 67,90% от пациентите са установени единични ММ и съответно при 32,10% - множествени. При 67,90% от пациентите са установени единични ММ и съответно при 32,10% - множествени. При 67,90% от пациентите са установени единични ММ и съответно при 32,10% - множествени.

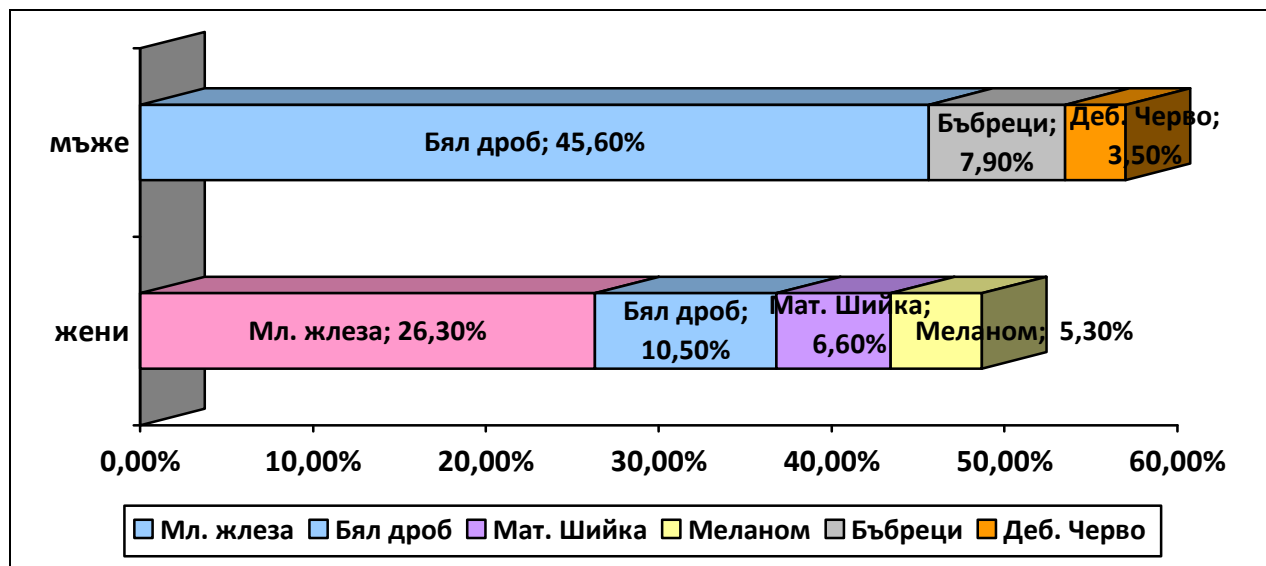


Фиг. 6. Разпределение на пациентите – пол, локализация, брой и вид на проведеното лечение

На фиг. 7 е представено възрастовото разпределение на пациентите с ММ. От фигурата е видно преобладаване на пациентите с ММ във активна възраст - 45-59 г., следвани от пациентите във възрастта 60-74 г., възрастта под 45 г. и накрая възрастта над 75 г.



Фиг. 7. Възрастово разпределение на пациентите



Фиг. 8. Произход на ММ

Фиг.8 дава информация за първоизточника на ММ. Вижда се, че при жените на първо място като първоизточник е карциномът на млечната жлеза с 26,3%, следван от карциномите на белия дроб с 10,5%, карцином на маточната шийка – 6,60% и малигнен меланом – 5,3%. При мъжете преобладаващата част от пациентите с ММ са с карцином на белия дроб – 45,60% от случаите, следвани далеч назад от бъбречните карциноми – 7,90% и карциномите на дебелото черво – 3,5%.

Дискусия. Фактите говорят, че паралелно на напредъка в медицината броят на болните от неопластични заболявания непрекъснато се увеличава. Ранната диагностиката и лечението на туморите във връзка с въвеждането на нови високи технологии за ранно откриване и по-успешно третиране, води до увеличаване на откриваемостта и на мозъчните метастази и необходимостта от тяхното лечение (Central Brain Tumor Registry of the US, 2012) Пролонгираната преживяемост вследствие на прогреса в лечението на първичните тумори също допринася за нарастване на броя на пациентите с мозъчни метастази. По литературни данни около 20 – 40 % от болните с неопластични заболявания развиват ММТ и понастоящем съставляват около 0,15 % от населението на земята (Posner et al. 1978, Massot-Punyet et al. 2000, Bartumeus et al. 2000, Arnold et al. 2001, Lohr et al. 2001, Fox et al. 2009, Davis et al. 2012, Tabouret et al. 2012, United States Cancer Statistics 2012).

Известен е фактът, че ММ индицират принадлежността на болния към 4-ти онкологичен стадий със съответните прогностични оценки за продължителността на

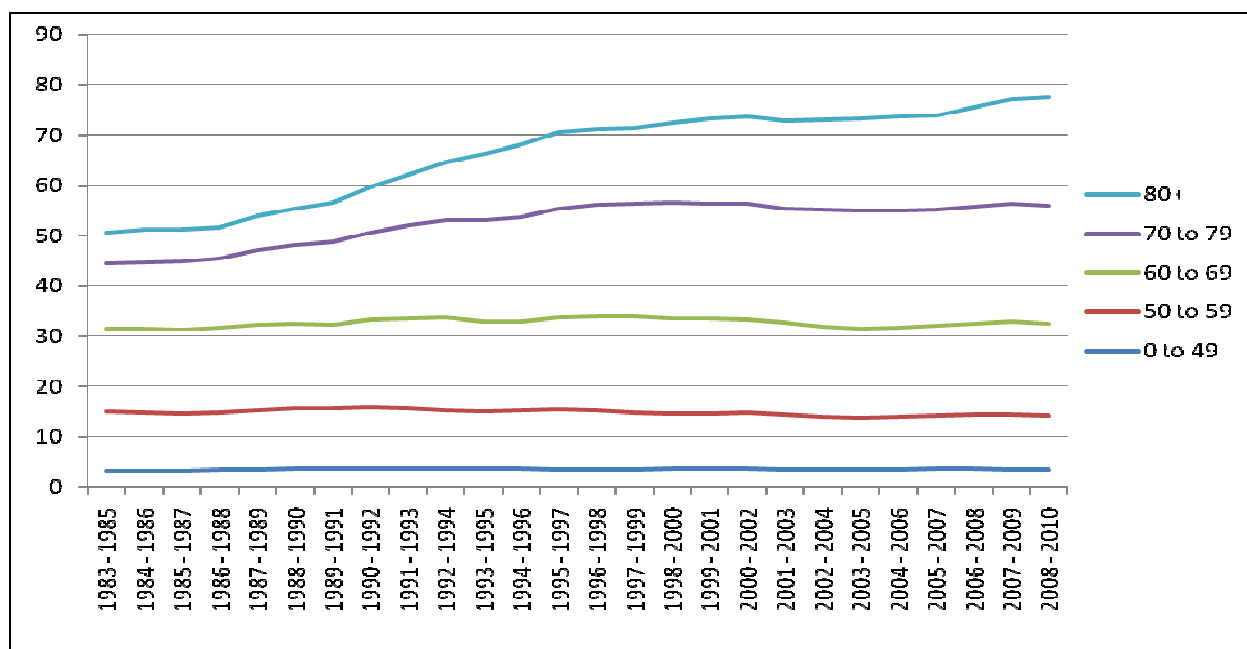
живота - най-често в рамките на по-малко от година. Това прави въпросите свързани с оптималното поведение при мозъчни метастази значими, а прогреса в третирането им особено актуален, поради тяхната висока честота и смъртност - почти 100 % (Massot-Punyet et al. 2000). Те се явяват като една от най – честите причини за неврологични компликации у болните от системни неопластични заболявания (Posner et al. 1978, Schiff 2001, Van den Bent 2001) и са най-често срещаните се интракраниални тумори. В съвременните проучвания се твърди, че до 1/2 от пациентите с онкологични заболявания се развиват ММ (Gandola et al. 2001, Tsao et al. 2005). Честотата, която се посочва е около 12/100,000 души за година (Vecht 1998, Kehrli 1999, Sheehan et al. 2004). Според някои автори ММТ превъзхождат по по честота първичните до 10 пъти (Arnold et al. 2001, Petrovich et al. 2002, Davis et al. 2012).

По литературни данни около 20-30 % от ММ остават асимптомни и се откриват случайно на КТ/МРТ или аутопсия (Cappuzzo et al. 2000, Arnold et al. 2001). От друга страна при около 1/4 от пациентите с неопластични заболявания на аутопсия се откриват ММ които не са били диагностицирани (Gavrilovic et al. 2005, Davis et al. 2012, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program 2012).

Точната честота на ММ не е известна. Стойностите посочвани в различните публикации, варират в широки граници. Множество автори съобщават , че броят на ММ през последните години расте, въпреки, че не е ясно до колко това се дължи на реално увеличение (Davis et al. 2012). Напредъка в медицината допринася за по голяма продължителност на живота. От своя страна със застаряването на населението неминуемо се увеличава риска от развитие на неопластични заболявания и това естествено генерира ръст на ММ, което се демонстрира добре от следващата графика на фиг. 9, показваща честотата на новодиагностицирани ММ, разпределена по възрастови групи за територията на UK.(Cancer Research, UK, 2012).

Подобрените грижи и лечение при пациентите с неоплазии водят до по-голяма преживяемост и това осигурява повече време за развитието на симптоматични ММ от клетки попаднали под защитата на кръвно-мозъчната бариера (Mayer et al. 1978, Paterson et al. 1982, Newlands 1985, Thomas et al. 2000).

Допуска се, че причина за нарастване броя на ММ може да бъде и подобрената диагностика и по-точната регистрация в съответните регистри за онкологично болни.



Фиг. 9. Честота на новодиагностицирани ММ, разпределена по възрастови групи за територията на УК

До настоящия момент са публикувани ограничен брой популационно базирани проучвания за честотата на ММ.

Проучвания от Европа (Исландия, Финландия) съобщават за честота на ММ от 2,8-3,4 за 100,000 души, при честота 7,8-12,3/100,000 за първичните неопластични заболявания (Guomundsson1970, Fogelholm et al. 1984)

За САЩ в проучвания от 70-80^{-те} години се сочи по-висока честота от порядъка на 8,2-12,5/100000 (Percy et al. 1972, Walker et al. 1985).

В проучване на „The American Cancer Society” от 1999 честота на пациентите с ММ е значително по-висока – между 100,000-200,000 новодиагностицирани случая годишно от които $\frac{1}{5}$ до $\frac{1}{4}$ (112,620-140,775) установени при аутопсия (Landis et al. 1999).

Много от авторите са единодушни обаче, че реалната честотата на ММ се подценява поради факта, че осъществяването на такива проучвания среща редица затруднения сред които на първо място се поставя неточната и непълна регистрация в съответните регистри за онкологично болни – обикновено пациент с ММ и установено първичноогнище се регистрира в категорията съответстваща на първичния тумор и на съответния клиничен стадий (ТНМ), като обикновено не се посочва локализацията на далечните метастази. От съществено значение е и факта, че голяма част от метастазите остават асимптоматични и се установяват post mortem.

Значителен е и процента, особено в по старите проучвания, на установените със средствата на образната диагностика мозъчни тумори, които остават без хистологична верификация. Така например в проучването на Walker от 1985г. само 20% от мозъчните тумори, които са диагностицирани като ММ, получават хистологична верификация (Suki2004, Gavrilovic et al. 2005, Lang et al. 2005).

Повечето от проучванията за честотата на ММ се базират на неврохирургични серии.

В проследени серии от 1930 г. до 1960 г. се съобщават 3-10% честота на ММ отнесено към всички мозъчни тумори. По това време оперативната активност по отношение на ММ е ниска и в неврохирургичните клиники рядко попадат ММ (Cushing 1932, Stortebeker 1954, Simonescu 1960). В серии от 1960г. до 1970г. процентът на ММ е по голям - 10-13% (Richards et al. 1963, Arseni et al. 1975, Paillas et al. 1975).

Интересни данни съобщават Paal и Böhler - при сборен статистически материал от 13 патологоанатомични института, ММ са 13-40%, при обработката материал от 11 неврологични клиники процентът е 8,5-30,2, а при анализа базиран на материал от 18 неврохирургични клиники се получава честота от 3-10,2% (Paal et al. 1969).

Значително по висока честота на ММ, превъзхождаща тази на първичните тумори се съобщава при проучвания обхващащи периоди след 1980г. и особено след 1990г (Posner1995, Wingo et al. 1995, Sawaya et al. 1998, Davis et al. 2012).

Клинични серии от пациенти третирани за мозъчни тумори са друг източник на информация за честотата на ММ. Факторите водещи до подценяване на реалната им честота в тези проучвания са сходни с тези при популационно базираните епидемиологични проучвания. Обикновено тези проучвания почиват на диагнозата при изписване, която също може да бъде неточна и непълна. Walker съобщава, че 10% от диагнозите приизписване съдържат неточности и непълноти. Въпреки това и клиничните серии потвърждават факта, че ММ превъзхождат по честота първичните мозъчни тумори (Kawahata et al. 1989, Grant et al. 1996).

При проследяване на аутопсионни серии, авторите по правило съобщават по-голяма честота на ММ, в сравнение с клиничните и неврохирургичните серии, която също е по- малка при по-старите проучвания и нараства при по-скорошните. По данни от тези проучвания при 1/6 до 1/4 от пациентите с неопластични процеси се установяват ММ при аутопсия, като 2/3 от установените метастази са давали клинична симптоматика (Chason et al. 1963, Cairncross JG et al. 1980a, Takakura et al. 1982). Важно е да се отбележи, че броят на аутопсиите непрекъснато намалява, което затруднява

осъществяването на значими проучвания. В САЩ през 2003г. само 5% от починалите са били аутопсирани (Shojania KG et al. 2003).

Анализът на данните от литературата, както и данните от нашето проучване показват, че въпреки напредъкът в медицината, броят на онкоболните, съответно наболните в IV стадий по TNM непрекъснато се увеличават. Голяма част от болните в IV стадий развиват неврологични компликации, най-често ММ. По настоящем е известно че ММ са с по висока честота от първичните мозъчни тумори, като техният брой непрекъснато и стабилно нараства през годините. Това прави въпросът за адекватното третиране на тази субпопулация от пациенти особено актуален.

2. Имунохистологичен скрининг на мозъчни метастази от пациенти лекувани на територията на клиниката по неврохирургия при МБАЛ „Св. Анна – Варна” АД

Парафинови срези на тъкани от мозъчни метастатични тумори (ММТ) от 25 клинични случая са обработени с имунохистохимични методи в “Панум институт” на Копенхагенски Университет, Дания.

На Табл. 2 са представени изчислените индекси на пролиферация (I) за проследените клинични случаи. Съпоставени са и с клинични данни.

Видна е тенденция към ранно рецидивирание (до втория месец от първата оперативна интервенция на ММТ при пациентите с висок пролиферативен индекс. При съпоставяне на пролиферативната активност с времето на постаяне на диагнозата ММТ, се установява тенденция към поставяне на диагнозата ММТ преди установяването на първичното огнище (предшестващи мозъчни метастази) за клиничните случаи с висок индекс на пролиферация.

Фигури 10 и 11 допълнително онагледяват описаните по-горе зависимости.

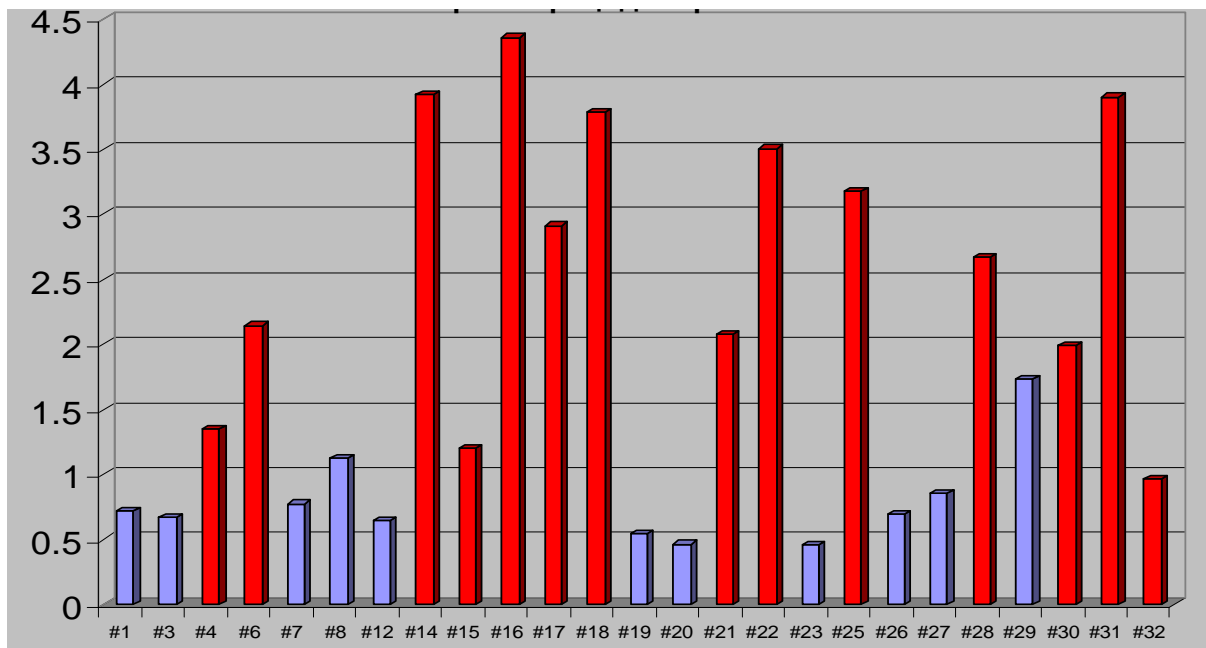
На фиг. 10 с червени блокчета е представена пролиферативната активност при случаите с ранно развитие на рецидивни ММ. Със сини блокчета се представя пролиферативната активност при случаите при които не са установени рецидивни ММ до втория месец.

Табл. 2. Индекси на пролиферация (I) на проследените клинични случаи

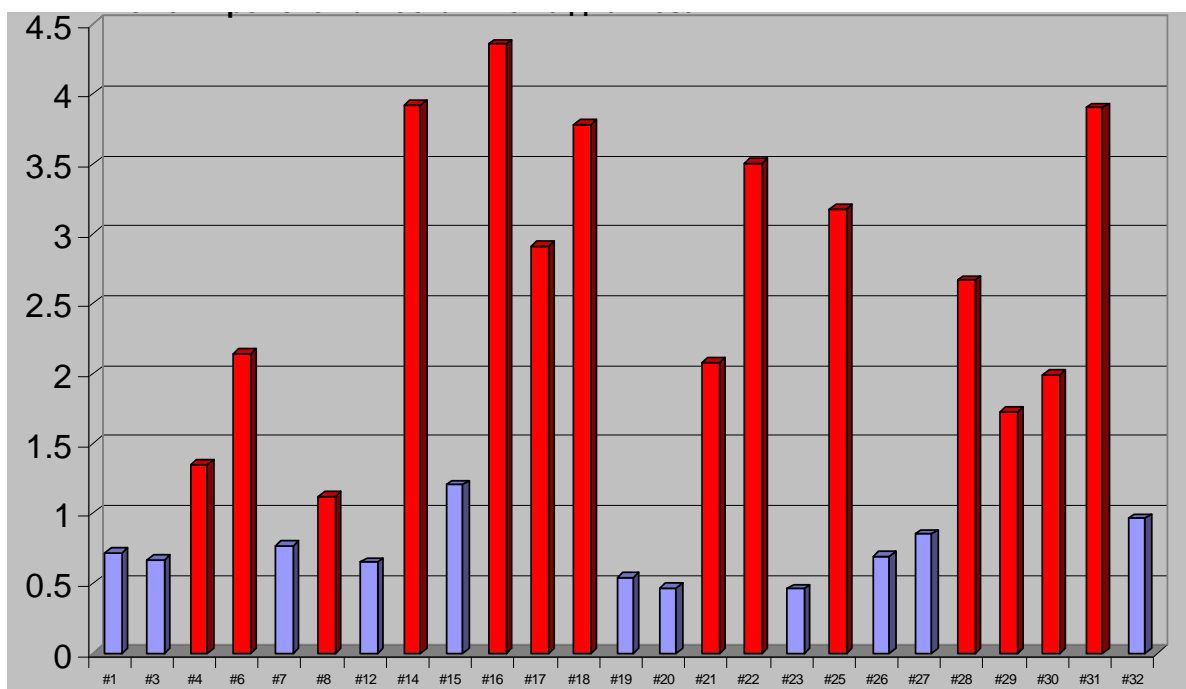
Случай	I ₁	I ₂	I ₃	I	Рецидив до 2 месеца	Клинична презентация	Мозъчен оток
1	0.731	0.722	0.699	0.717		метахронно	+
2	0.502	0.764	0.730	0.665		метахронно	+++

3	1.089	1.555	1.403	1.349	***	предшеств /синхр.	++
4	2.301	2.066	2.064	2.144	***	предшеств.	+++
5	0.856	0.717	0.738	0.77		метахронно	+
6	1.176	1.072	1.119	1.122		предшеств.	+++
7	0.744	0.614	0.581	0.646		метахронно	+++
8	3.795	3.502	4.462	3.92	***	предшеств.	+
9	1.179	1.337	1.085	1.201		метахронно	+++
10	4.440	4.231	4.404	4.358	***	предшеств.	++
11	3.066	3.144	2.520	2.91	***	предшеств.	+
12	4.155	3.808	3.382	3.782	***	предшеств.	++
13	0.545	0.578	0.507	0.543		метахронно	+++
14	0.209	0.403	0.784	0.465		метахронно	+
15	2.642	1.775	1.825	2.08	***	предшеств.	+
16	3.043	3.436	4.030	3.503	***	предшеств.	+
17	0.516	0.449	0.406	0.457		метахронно	+++
18	2.836	2.990	3.701	3.175	***	предшеств /синхр.	+
19	0.802	0.722	0.550	0.691		метахронно	+++
20	1.072	0.839	0.640	0.85		метахронно	++
21	2.313	2.613	3.081	2.669	***	предшеств.	+++
22	1.732	1.835	1.617	1.728		предшеств.	++
23	2.250	2.101	1.624	1.991	***	предшеств.	+++
24	3.706	3.451	4.554	3.903	***	предшеств /синхр.	++
25	1.008	1.093	0.795	0.965	***	метахронно	+++

На фиг. 11 с червени блокчета е представена пролиферативната активност при случаите с предшестваща първичния тумор клинична презентация на ММ – предшестващи ММ. Със сини блокчета се представя пролиферативната активност при случаите при които ММ са установени след известно първично огнище.



Фиг. 10. Проллиферативна активност съпоставена със склонността за ранно рецидивирание



Фиг. 11. Проллиферативна активност съпоставена с времето на поставяне на диагноза ММТ

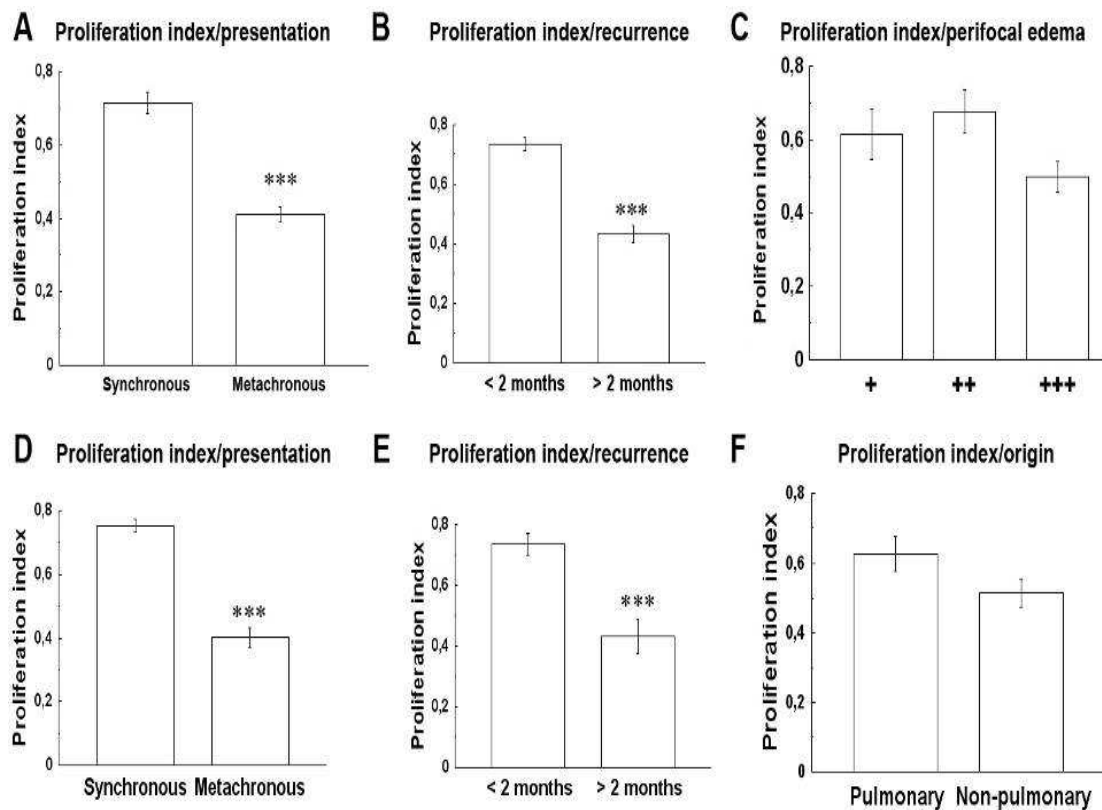
Така представените резултати демонстрират и индиректна връзка между времето на изявата на ММ според момента на установяване на първичното огнище и склонността към ранно рецидивирание на ММ – за проследената серия, предшестваща

клинична изява на ММ преди установяване на първичното огнище ясно корелира със склонност към ранно рецидивирание на ММТ, т.е. предшестващи ММ биха могли да се приемат като лош прогностичен белег, т.к. предполагат ранно развитие на рецидивни ММ (Фиг. 12).



Фиг. 12. Връзка между времето на изявата на ММ според момента на установяване на първичното огнище и склонността към ранно рецидивирание на ММ

За проследената серия не се установи корелативна зависимост между пролиферативната активност и големината на мозъчния оток.



Фиг. 13. Статистически анализ на пролиферативните индекси

Фиг. 13 А. Пролиферативна активност на синхронните ММТ в сравнение с пролиферативната активност на метахронните ММТ.*** $P < 0.001$, two-sided t test.

Фиг. 13 В. Пролиферативна активност на ММТ с ЛР до 2 месеца в сравнение на пролиферативната активност на ММТ без ЛР до 2 месеца. *** $P < 0.001$, two-sided t test.

Фиг. 13 С. Пролиферативна активност на ММТ с различна степен на изразеност(+, ++, +++) на мозъчен. Установените разлики не са сигнификантни, $P = 0.098$, one-way ANOVA.

Фиг. 13 Д. Пролиферативна активност на синхронните ММТ в сравнение с пролиферативната активност на метахронните в групата на пациентите с ММТ с белодробен произход. *** $P < 0.001$, two-sided t test.

Фиг. 13 Е. Пролиферативна активност на ММТ с ЛР до 2 месеца в сравнение на пролиферативната активност на ММТ без ЛР до 2 месеца, в групата на пациентите с ММТ с белодробен произход. *** $P < 0.001$, two-sided t test.

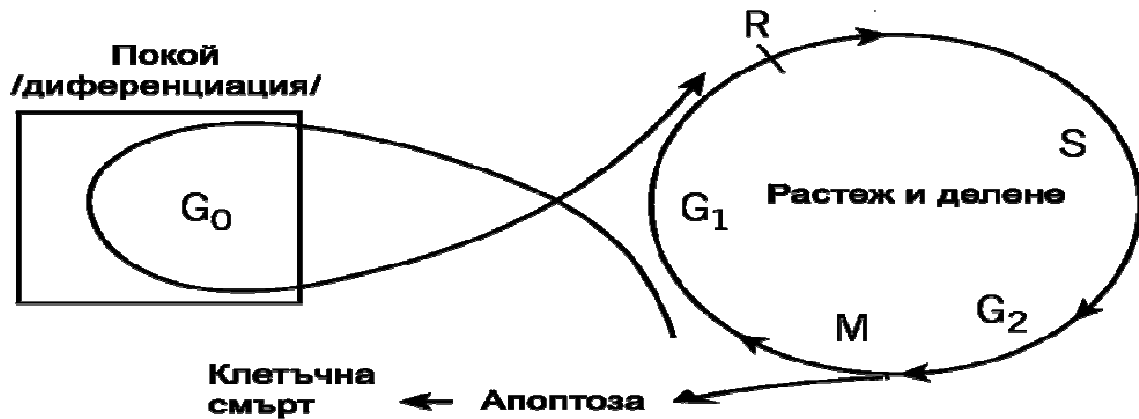
Фиг. 13 Ф. Пролиферативна активност на ММТ с белодробен произход, в сравнение с пролиферативната активност на ММТ от не-белодробен произход. Установените разлики не са сигнификантни, $P = 0.052$, two-sided t test.

Дискусия. Така осъщественото изследване акцентира върху два основни момента свързани с прогностичното значение на пролиферативната активност на ММТ: (1) При пациентите при които се наблюдава рецидив в рамките на 2 месеца от инициалната резекция на ММ, се установяват и по - високи стойности на изчислените пролиферативни индекси, в сравнение с пролиферативните индекси на пациентите при които липсва рецидив в рамките на 2 месеца от инициалната резекция на ММ. (2) Синхронните ММ имат по-висока пролиферативна активност в сравнение с ММ с метахронна презентация, съответно в рамките на 2 месеца от инициалната ексцизия на ММТ, синхронните ММ по-често дават ЛР от метахронните ММ.

Така изследването на пролиферативната активност при ММ след инициалната краниотомия може да предостави важна информация за по-нататъшното поведение на тумора - ММТ със синхронна презентация и пролиферативен индекс над 0,5 предполагат нужда от по-агресивни терапевтични мерки с цел предпазване от ранно рецидивирание; ММТ с метахронна презентация и ниска пролиферативна активност имат по-бенигнено поведение, съответно по-малка склонност за рецидивирание.

Използваният маркер на пролиферативна активност CDC47 селектира протеин който се експресира почти през цялата продължителност на активния клетъчен цикъл

(Фиг. 14) – късна G₁, S, G₂ и M фаза, но не и в G₀ фазата, като по този начин се явява надеждно средство за отдиференциране на делящите се от не-делящите се клетки.



Фиг.14. Клетъчен цикъл

Строго организираният процес при който клетката се дели на две определен брой пъти и накрая загива е известен като жизнен цикъл.

Този фундаментален цикъл е строго контролиран – нови клетки се образуват само когато са необходими.

Дефектната регулация на цикъла е в основата на развитието на туморите.

По-голямата част от клетките в организма са във фазата на покой (G₀) – не се делят, а се специализират да изпълняват съответни функции за определен период от време и накрая умират изпълнявайки програма известна с името апоптоза. Най-често околните клетки започват да растат, делят се и заместват загиналата клетка. Така клетъчния брой се контролира от равновесието между двата противоположни процеса - пролиферация срещу апоптоза.

Нарушаването на равновесието в посока пролиферация е в основата на канцерогенезата.

Важно е да се отбележи, че за разлика от обикновеното микроскопско изследване на тъканите оцветени с Хематоксилин-Еозин, при което за пролиферативната активност се съди по броя на установените митотични фигури, оцветяването със CDC47 селектира включително и клетките които са в подготовка за делене (G₁, S, G₂ и M), а не само клетките, които вече са образували митотични фигури

(M). По този начин се установява реалната пролиферативна активност на съответната тъкан. (Blaschke C et al. 2001, Rodins K et al. 2002).

Пролиферативната активност е известен показател определящ клиничното поведение на мозъчните тумори. По тази причина в класификацията на Световната Здравна Организация за първичните мозъчни тумори, пролиферативната активност, определяна като митотична активност, е важен показател при определяне степента на тумора (World Health Organisation (WHO) classification of brain tumours by grade (I–IV)) (Kleihues P et al. 1993, Kleihues P et al. 2000).

Лъчелечението и химиолечението са важни терапевтични модалности в комплексното лечение на неопластичните процеси, които атакуват именно пролифериращата клетъчна фракция на малигнените тумори (Hendry JH et al. 1994, Trott KR 1994, Warren KE 2004). В този смисъл детектирането на клетките в процес на делене е изключително важно за назначаване на съответните терапевтични режими.

Известен факт обаче е че, реалната пролиферативна активност може да се различава съществено, при тумори класифицирани като принадлежащи към една и съща степен на малигненост, на базата на броя на митотичните фигури (Coons 1998). Така молекулярните маркери на пролиферация основателно навлизат в съвременната медицинска практика поради факта, че идентифицират пролифериращите клетки не само във фазата на Митоза, но и в G1,S и G2, фазите от клетъчния цикъл, което не е възможно с обикновеното микроскопско изследване на тъканите оцветени с Хематоксилин-Еозин, при което за пролиферативната активност се съди по броя на установените митотични фигури. (Coons 2004)

Мозъчните метастази са един от сериозните проблеми на съвременната медицинска практика, поради високата честота и смъртност. (Posner et al. 1978, Davis et al. 2012) Съвременното лечение на ММТ може да се определи като мултимодално и агресивно и обикновенно включва неврохирургична интервенция, лъчелечение, химиолечение, имунотерапия и др. Степента на агресивност обикновенно се базира на параметри от клиничното протичане които се определят като прогностични фактори (NCCN 1997, Rock JP et al. 2000, Kurtz 2013). В тази връзка идентифицирането на нови прогностични фактори може да бъде полезно за отдиференциране на нови субгрупи от пациенти при които прилаганото лечение да се оптимизира допълнително. Пример в това отношение може да бъде лъчелечението, което се счита за неотменна част от комбинираното лечение на пациентите с ММ и се определя като адювантно (в допълнение след осъществена неврохирургична ексцизия на ММТ), целящо да понижи

процента на локалните рецидиви след неврохирургичната ексцизия. От друга страна обаче при пациентите получили адювантно лъчелечение много често не се установява подобро качество на живот в сравнение с пациентите които не се облъчват постоперативно (Patchell RA et al. 1998). Адювантното лъчелечение е свързано с редица неврологични усложнения. Така липсата на подобрена преживяемост и качество на живот на фона на възможни неврологични последствия, подлага на съмнение прилагането на постоперативната лъчетерапия при пациентите претърпели неврохирургична ексцизия на ММТ. (DeAngelis LM et al. 1989, Macdonald DR et al. 1991, O'Neill BP et al. 1994) По тази причина редица автори препоръчват пациенти с ексцизиран единичен ММТ да се проследяват по-често с възможностите на невроизобразителните методики, вместо да се подлагат на постоперативно облъчване (Gaspar et al. 1997, Ewend MG et al. 2005). В този смисъл проучването на връзката на пролиферативната активност на ММ и съпоставянето с особености в клиничното протичане може да доведе до селектиране на субгрупа от пациенти с ММ при които постоперативното лъчелечение може да бъде пропуснато, а именно според резултатите от нашето проучване това могат да бъдат пациенти с единична ММ с метакронна презентация.

За първичните мозъчни тумори пролиферативната активност е отдавна доказан фактор определящ в значителна степен биологичното им поведение. Нашето проучване показва, че пролиферативната активност е от значение за прогнозата и при ММТ и може да бъде използвана като прогностичен фактор. Въз основа на пролиферативната активност на ММ могат да се селектират субгрупи от пациенти с различна прогноза, съответно нуждаещи се от различно лечение. По този начин изследването на пролиферативната активност на тъкани от ММ може да предостави нови възможности за оптимизиране на лечението, подобряване на резултатите и оптимизиране на разходите при пациентите с ММТ.

3. Ретроспективно проучване на пациенти с ММТ подложени на стереотаксична радиохирургия и ролята на неврохирурга при установяване симптоматични лезии след СРХ

Ретроспективно проучване на медицинската документация на 308 пациента с ММТ подложени на стереотаксична радиохирургия за периода 2002 – 2008 във Fujieda Heisei Memorial Hospital Gamma Knife Center, Fujieda, Japan, при което са селектирани

пациенти с последваща неврохирургична резекция на ММТ в областта на третирианият с радиохирургия мозъчен обем.

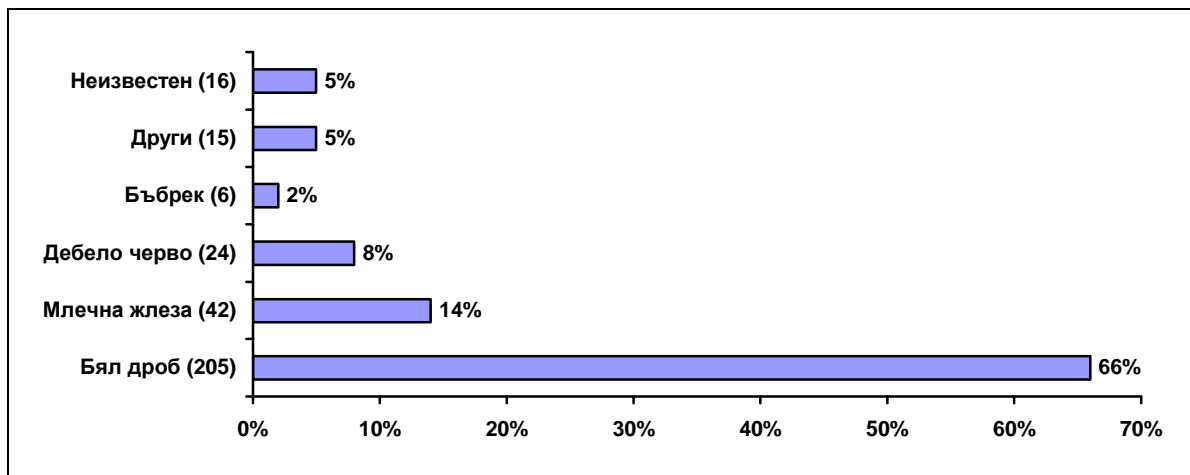
Проучването има за цел да изясни ролята на неврохирургията при пациенти със симптоматични лезии след лечение със стереотаксична радиохирургия.

Разпределението на пациентите по отношение на първичния тумор е представено на фиг. 14.

Пациентите са проследявани клинично и със МРТ с тройна доза контрастна материя на 6-та и 12-та седмица след СРХ процедура и в последствие на всеки 12 седмици.

За постигнат локален контрол се говори при липса на симптоматична лезия или при липса на МРТ прогресия – прогресия на солиден контрастиращ се мозъчен тумор и липса на МРТ T2 прогресия.

Симптоматичните пациенти са наблюдавани и третирани с кортикостероиди в продължение на три месеца, преди да бъде взето окончателното решение за хирургична ексцизия.



Фиг. 14. Разпределение на пациентите според локализацията на първичния тумор (n = 308)

При асимптоматичните пациенти при които е установена МРТ прогресия се осъществява наблюдение и сериен МРТ скрининг на всеки два месеца, заедно с лечение с кортикостероиди. При продължителна прогресия и липса на подобрение тези пациенти също са оперирани, но не по - рано от 6 месеца от диагностициране на

прогресията и началото на проследяването, за да се позволи на т.нар. СРХ “blush effect” да отmine.

По този начин решението за оперативно решение при пациенти с ММ претърпели СРХ се базира на клинично и МРТ проследяване – наличие на симптоматична лезия водеща до прогресираща неврологична симптоматика, и/или МРТ прогресия, и/или стероидна зависимост, заедно с МРТ прогресия. Друго важно условие за да се вземе решение за оперативно лечение е наличие на хирургически достъпна лезия, стабилно системно заболяване и Индекс на Карнофски над 60.

Симптоматичните пациенти непосредствено след СРХ, в резултат на развитие на мозъчен оток в следствие на СРХ, са наблюдавани и лекувани със стероиди в продължение на 3 месеца.

От 308 пациенти претърпяли СРХ за лечение на ММ, при 13 пациента(4,22%) не е постигнат локален контрол, а именно показват последваща стабилна прогресия на неврологична симптоматика заедно със МРТ прогресия изразяваща се в прогресивно нарастване на контрастираща се солидна част и перифокален мозъчен оток. Всички от тези 13 пациента претърпяват хирургично лечение на симптоматичната лезия.

Всички от пациентите в селектираната за хирургична резекция група показват неврологична прогресия, изразяваща се в явно клинично влошаване по време на клиничното проследяване.

При всички от селектираните пациенти, екстензивни образни изследвания включващи КТ, МРТ, СПЕКТ, ПЕТ, предполагат туморна прогресия в областта облъчения с СРХ мозъчен обем.

Средната възраст на селектираните пациенти е 62.5 години (45-79). Пет от пациентите в групата са жени, а осем са мъже. При 7 от пациентите като първоизточник се установява белодробен карцином. При 5 пациента първичният тумор е дебелочревен карцином, а при един от пациентите първичният тумор не се установява даже след екстензивно образно изследване, но имунохистохимичният скрининг предполага дребноклетъчен белодробен карцином.

Резецираните при хирургичната интервенция материали са рутинно фиксирани в буфериран Формалин и фиксирани в парафин, след което изследвани на срези оцветени с Хемтоксилин-Еозин. В следствие рутинно е осъществяван и имунохистохимичен скрининг за да бъде установен/потвърден първоизточника на ММТ.

Хистопатологичното изследване установява масивни зони на некроза с малки гнезда различна туморна тъка.

Разпределението на тези пациенти е представено на таблица 3.

Всичките 13 пациента показват значително клинично подобрене в рамките на 3 дни след оперативната интервенция, което се запазва продължително и стабилно на последвалото клинично наблюдение през следващите месеци.

Табл. 3. Хистология на резецираните лезии

№	възраст	пол	Първичен тумор	Хистологичен резултат	СРС (брой)
1	68	М	белодробен	аденокарцином	2
2	61	М	белодробен	аденокарцином	1
3	56	М	белодробен	аденокарцином	1
4	69	М	белодробен	аденокарцином	2
5	62	М	белодробен	аденокарцином	3
6	50	М	белодробен	аденокарцином	1
7	45	Ж	белодробен	аденокарцином	3
8	57	М	дебелочревен	аденокарцином	1
9	61	Ж	дебелочревен	аденокарцином	1
10	68	Ж	дебелочревен	аденокарцином	1
11	72	Ж	дебелочревен	аденокарцином	1
12	79	Ж	дебелочревен	аденокарцином	1
13	64	М	неизвестен	белодробен SCC	1

Клиничното проследяване на оперираните пациенти е представено на табл. 4. Видно е клиничното постоперативно подобрене при всичките 13 пациенти. Голяма част от пациентите загиват в крайна сметка от прогресия на системното заболяване.

Табл. 4. Клинично проследяване на оперираните пациенти

№	възраст	пол	Първичен тумор	Клинично проследяване
1	68	М	белодробен	хирургия (1 г. след СРХ), починал (6 м. след хир. интервенция поради системна прогресия)
2	61	М	белодробен	Хирургия (7м. След СРХ): стабилен 4 м (допълнителна СРХ); починал поради белодробна прогресия
3	56	М	белодробен	Хирургия (6м. След СРХ): стабилен 4 м (допълнителна СРХ); починал поради множествени ММ
4	69	М	белодробен	Хирургия (8м. След СРХ): релапс 3 м след хир. (без допълнителна СРХ); жив след 1г.
5	62	М	белодробен	Резециран ММ: стабилен 2 м след хир. (без допълнителна СРХ); починал от белодробна прогресия.
6	50	М	белодробен	Резециран ММ: стабилен 10 м (допълнителна СРХ); Химиотер за белодробен СА; жив след 1г.
7	45	Ж	белодробен	Резециран ММ: стабилен 7 м (адювантно лъчелечение); Химиотер за белодр. СА; жив след 1г.
8	57	М	дебелочревен	Резециран ММ: стабилен 6 м (допълнителна СРХ); Химиотер за белодробен СА; жив след 1г.
9	61	Ж	дебелочревен	Резециран ММ: стабилен 4 м (без допълнителна СРХ); починал от илеус.
10	68	Ж	дебелочревен	Резециран ММ: прогресия след 3м (допълнителна СРХ); починал от чернодр. метастази
11	72	Ж	дебелочревен	Резециран ММ: стабилен 4 м (без допълнителна СРХ); починал поради системна прогресия
12	79	Ж	дебелочревен	Резециран ММ: стабилен 12 м (без допълнителна СРХ); Химиотер за системна прогресия; жив след 1г.
13	64	М	неизвестен	Резециран ММ: стабилен 14 м (допълнителна СРХ); жив след 1г.

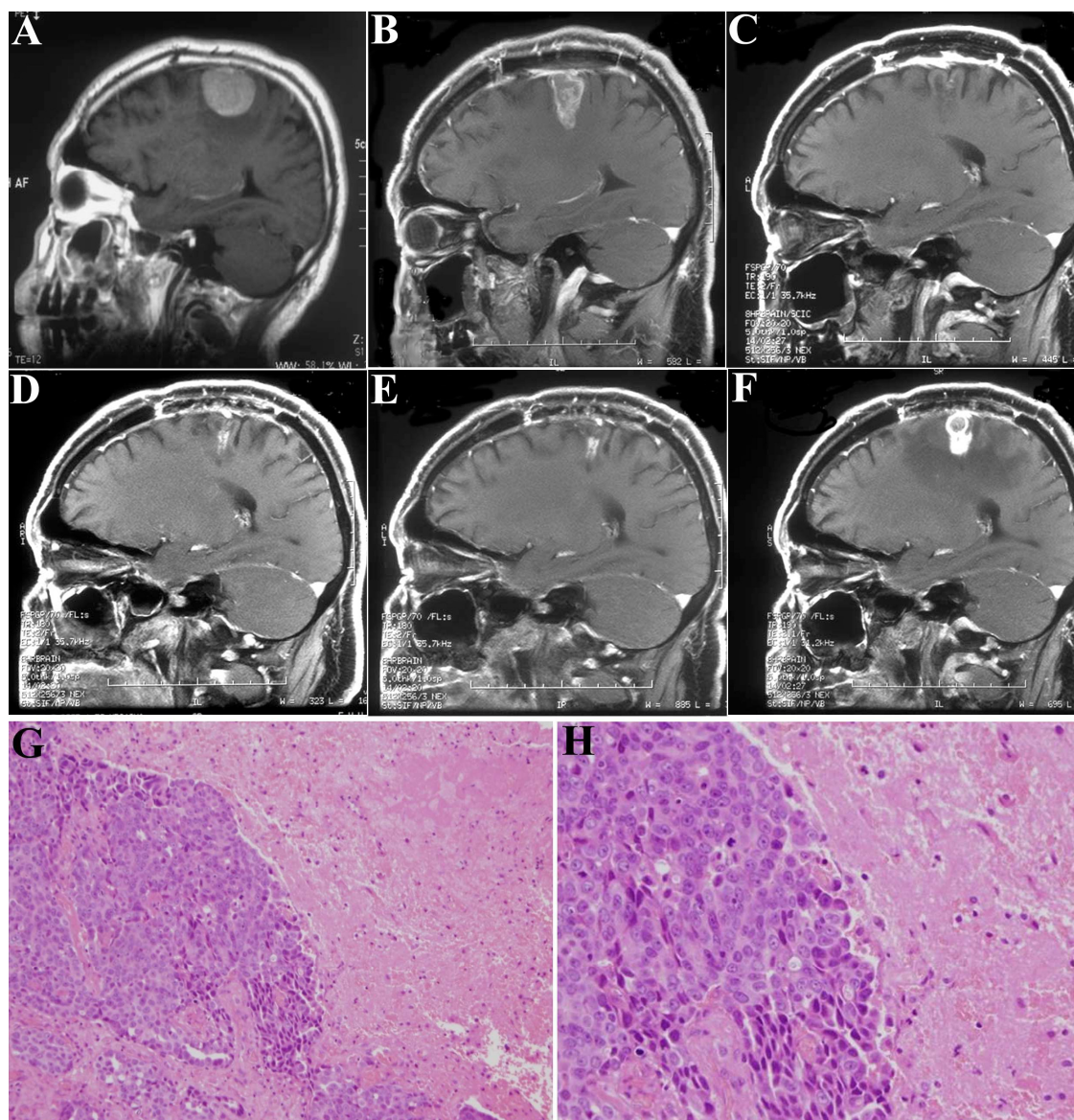
Илюстративни случаи:

Илюстративен случай №1(Фиг. 15)

МРТ(А) на 57 годишен мъж със симптоматичен (хемипареза) ММТ в левия фронтален дял.

Пациентът е с доказан аденокарцином.

Ексцизираната лезия (В) е ММТ от белодробен карцином.



Фиг. 15. Илюстративен случай №1

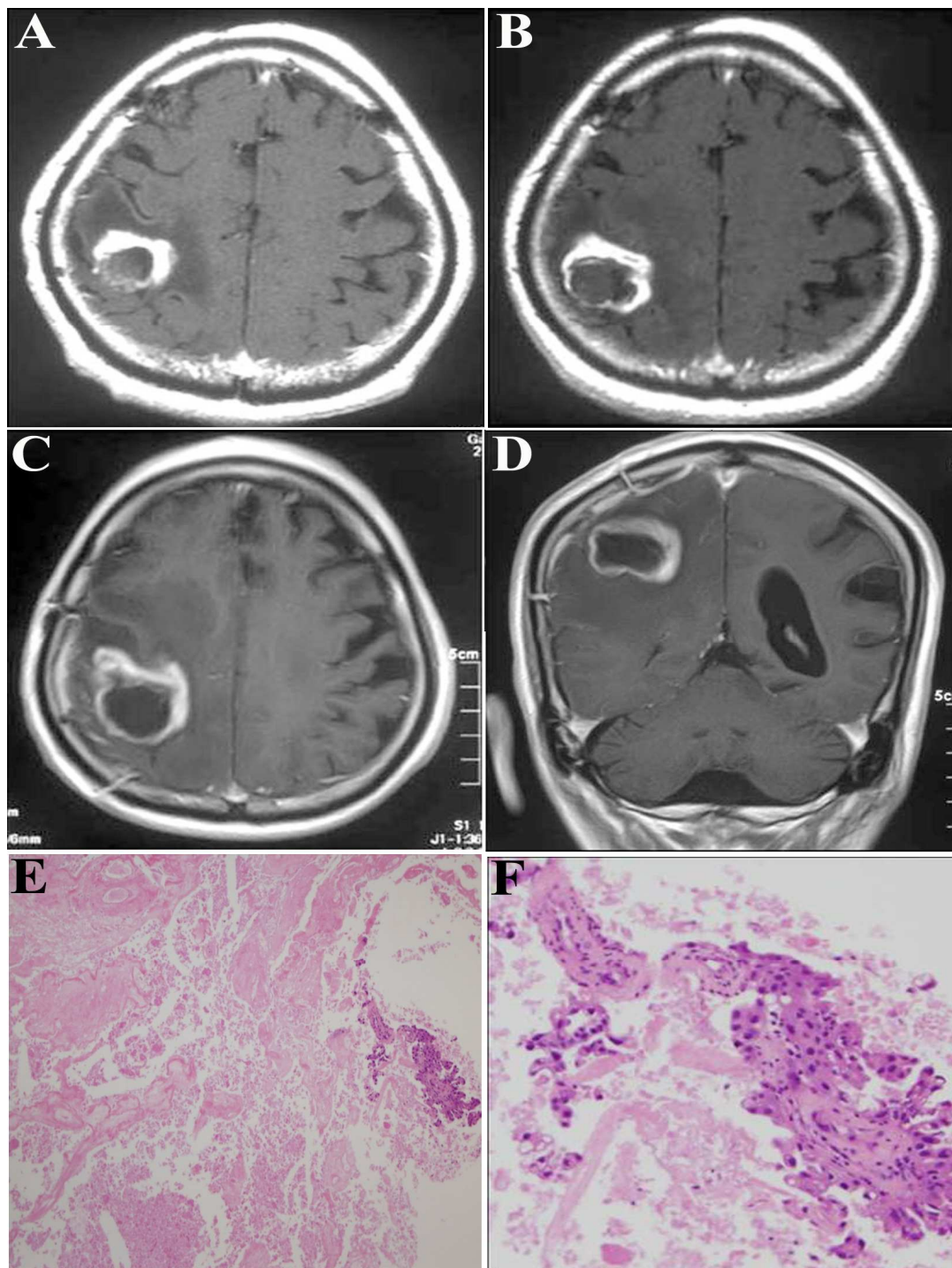
След резекцията на лезията, пациентът е насочен за стереотактично радиохирургично облъчване на резекционната кухина (С). След 14 месеца на МРТ с контрастно усилване се установяват данни за локален рецидив (D). Лезията се приема за локален рецидив на ММТ и пациентът е насочен отново за лечение с “гама нож” на локалния рецидив (E).

Двадесет месеца след повторното третиране с “гама нож” , пациентът развива лява тежка хемипареза, неповлияваща се от кортикостероидното лечение. Пациентът е опериран повторно и симптоматичната лезия (F) се отстранява, като локалният рецидив

се потвърждава хирургически и хистологично (G,H). След хирургичната интервенция хемипарезата и мозъчният оток претърпяват обратно развитие.

Илюстративен случай №2.(Фиг. 16)

Мъж на 69 години посещава локалният спешен център поради развитие на левостранна хемипареза.



Фиг. 16. Илюстративен случай №2

МРТ (А) демонстрира симптоматичен (хемипареза) ММТ в десния париетален дял на пациента за който се знае, че е с доказан белодробен аденокарцином.

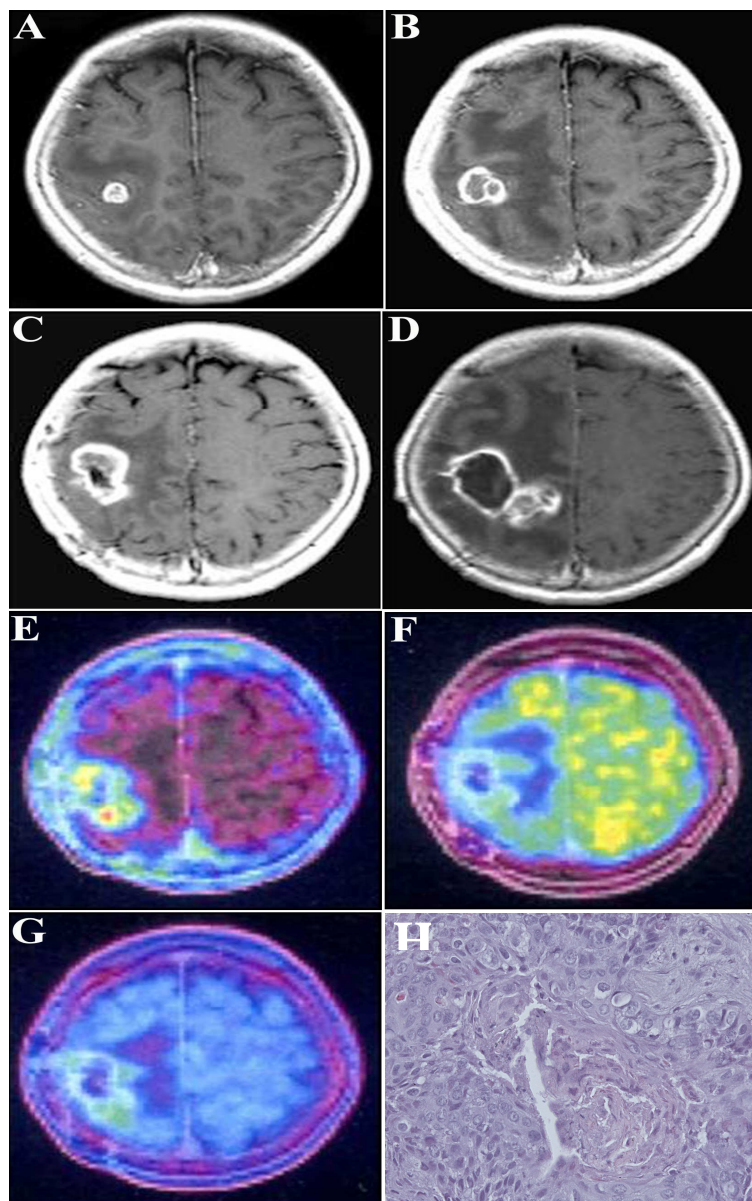
Пациентът е насочван двукратно за третиране на лезията (В) с “гама нож”.

Седем месеца след повторното третиране на тумора (С) хемипарезата се утежнява и не се подава на лечението с кортикостероиди.

По този повод пациентът е опериран и симптоматичната лезия (D) е отстранена.

Хистологичната верификация демонстрира некроза (Е) с островчета метастатична тъкан (F).

Илюстративен случай №3.(Фиг. 17)



Фиг. 17. Илюстративен случай №3

Жена на 61 години се представя с левостранна хемипареза.

MPT(A) установява наличие на симптоматичен (хемипареза) ММТ в десния париедален дял на пациентката 29 месеца след резекция на колоректален карцином.

Лезията е ексцизирана и хистопатологичното изследване доказва наличието на МТТ от аденокарцином.

Пациентката е насочена за стереотактична радиохирургия на резекционната кухина.

Шест месеца след радиохирургичното лечение пациентката отново развива хемипареза (B) която прогресира (C,D).

Находката от PET Scan с Choline (E), FDG (F) и Metionie (G) подсказва развитие на радионекроза. Поради прогресивния клиничен ход обаче и развитие на отпадната неврологична симптоматика, пациентката е реоперирана. Хистологичната верификация обаче демонстрира наличие на метастатична тъкан (H).

Дискусия. Въпреки че мозъчните метастази са най-често срещаните мозъчни тумори, тяхното оптимално лечение все още не е окончателно дефинирано, и често е обект на научни спорове (Patchel et al. 2003, Mehta et al. 2012). По настоящем терапевтичните опции включват хирургична ексцизия, адювантно лъчелечение, стереотактична радиохирургия, химиотерапия, имунотерапия и др. В днешни дни обаче, така посочените терапевтични модалности обикновено се комбинират в различни терапевтични режими, при които комбинации се получават по-добри резултати като преживяемост и качество на живот, в сравнение със самостоятелното им прилагане.(Rao et al. 2006, Jagannathan et al. 2009)

Хирургичната резекция по настоящем се счита за неотменен компонент на съвременното мултимодално лечение на ММТ, който предоставя предимства пред останалите модалности, особено по отношение на предоставяне на диагностична информация. Хирургичната резекция е предпочитана особено в случаите на ММТ с неизвестен произход и липса на насочваща информация за евентуалната локализация на първичния тумор при стадиращите образни изследвания. Информацията за първоизточника на ММТ е от първостепенна важност при селектиране на пациенти подходящи за лъчелечение и химиолечение и в този смисъл хистологичното изследване, съответно хирургичното лечение на ММ с неизвестен произход е от първостепенно значение.

На лице са също редица изследвания демонстриращи че пациентите с хирургична резекция на ММ живеят по дълго от пациентите с ММ третирани с

терапевтични схеми не включващи хирургия. (Patchell et al. 1990, Vecht et al. 1993, Al-Shamy et al. 2009). Освен това хирургичната резекция води до бързо повлияване на общомозъчната и огнищна неврологична симптоматика, както и стероидната зависимост.(Pollrock et al. 2003, Barker 2004)

Не на последно място, напредъка на оперативната техника през последните десетилетия, а именно използване на невронавигационни системи, интраоперативна ултрасонография и МРТ, корово картиране, будна краниотомия и др. допълнително утвърждават ролята на хирургията и разширяват показанията за оперативно лечение. (Barker 2004).

Според конвенционалните схващания СРХ и хирургичната резекция на ММТ се считат като алтернативни и конкурентни модалности за лечение на ММ.(Al-Shamy et al 2009, Meyer 2009) На последък обаче, редица проучвания демонстрират, че микрохирургията, радиохирургията и адювантната лъчетерапия не само, че не са взаимоизключващи се опции, но напротив се допълват и тяхното комбиниране дава по добри резултати от озползването им по отделно. Пример в това отношение е адювантното лъчение след мкрохирургична метастазектомия, което понастоящем се счита за стандарт в лечението на ММ – известно е, че пациенти след резекция на ММТ, които получават допълнително и лъчелечение, имат значително по-малко локални и дистантни мозъчни рецидиви.(Muacevic et al. 2008, Jagannathan et al. 2009, Kano et al. 2009)

Облъчване чрез методите на стереотактичната радиохирургия на туморното ложе след хирургична ексцизия е друг метод за намаляване на локалните рецидиви, при избягване на негативните ефекти на облъчването на целия мозъчен обем, както е при адювантното лъчелечение.(Jagannathan et al. 2009)

Един от характерните примери за негативен ефект на лъчелечението и СРХ е радионекрозата и/или развитието на локален/дистален рецидив.(Williams et al. 2009) По такъв начин едно от големите предизвикателства при третиране на с лъчетерапия и СРХ е различаването на радионекрозата от рецидив и от там правилна преценка за нуждата/въздържане от оперативно лечение.(Bindal et al. 1993, Truong et al 2006, Kano et al. 2009)

КТ, MRT, СПЕСТ и PET скенерите са от голямо значение за отдиференциране на рецидив от радионекроза, но дори при прилагането на всички възможни изобразителни модалности, отдиференцирането на некрозата от рецидива е трудно.(Tsuyuguchi et al. 2003).

На лице са публикации в които авторите съобщават за PET FDG или MET като ефективен метод за ранно отдиференциране на радиоиндуцирана некроза от локален/дистантен рецидив.(Endo et al. 1994, Ogawa et al. 1996) Подобна роля в литературата се приписва и на 201 Tl - CI-SPECT. (Endo et al. 1994, Seo et al. 1997, Tashima et al. 1998)

При използването на метаболити детектирани с MPT спектроскопия (1H-MRS), някой автори също говорят за полезността на изследването за детектиране и отдиференциране на релапс и некроза след облъчване.(Chan et al. 1999, Kimura et al. 2003).

В крайна сметка обаче, нито едно от горепосочените автори не съобщава за отдиференциране на некрозата от релапс в 100% от изследваните пациенти. Така хистопатологичният резултат все още остава единственият 100%-ов резултат.(Truong et al 2006)

Така във връзка с горе-казаното и до колкото хистопатологичното изследване единствено може да различи радионекрозата от релапс в 100% от изследваните пациенти, отложената хирургична резекция при пациенти със симптоматични лезии, които са суспектни за рецидив на ММТ/радионекроза, следва да се обсъжда като реална възможност със значителна терапевтична и диагностична сила при пациенти след облъчване, при които са установени симптоматични прогресиращи лезии.(Kano et al. 2009)

Резултатите от нашето проучване подкрепят ползата от хирургичната резекция при добре селектирани пациенти с прогресия на неврологичната симптоматика в следствие на прогресираща мозъчна лезия след СРХ. Агресивното хирургично поведение по отношение на тези лезии води до подобрена палиация, по-добър локален контрол, преживяемост и качество на живот. Резекцията също така води и до намаляване на стероидната зависимост. Така за пациентите които показват добър контрол на системното заболяване, отложеното хирургично лечение на прогресираща симптоматична мозъчна лезия след СРХ или лъчелечение може да бъде предпочитан избор на лечение.

КТ, MRT, SPECT и PET скенерите са от голямо значение за отдиференциране на рецидив от радионекроза, но дори при прилагането на всички възможни изобразителни модалности, отдиференцирането на некрозата от рецидива е трудно. Въпреки напредъка на метаболитните образни изследвания, все още няма образно изследване което може да различи радионекрозата от рецидив в 100% от изследваните пациенти.

Хистологичната верификация все още се явява единственото сто-процентово изследване категорично отдиференциращо радионекрозата от локален туморен рецидив. Така до колкото няма неинвазивно сто-процентово изследване категорично отдиференциращо радионекрозата от локален туморен рецидив, при пациентите които показват добър контрол на системното заболяване, отложеното хирургично лечение на прогресираща симптоматична мозъчна лезия след СРХ или лъчелечение може да бъде предпочитан избор на лечение, който категорично поставя диагноза а освен това води до подобрена палиация, по-добър локален контрол, преживяемост и качество на живот.

4. Ретроспективно проучване с цел сравняване на резултатите от хирургичната резекция на единични ММ в два терциерни референтни центъра - МБАЛ “Света Анна” Варна, България и The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom

Следващото проучване има за цел да сравнят резултатите от хирургичната резекция на единични ММ в два терциерни референтни центъра - МБАЛ “Св. Анна - Варна” АД, България и The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom - резултатите са интерпретирани с акцент върху начина, по който е осъществена ексцизията на ММ - (Piecemeal/ Enbloc).

От проследените 251 оперирани пациента за периода 2003 – 2010 г. пациенти с ММТ са селектирани 48 пациента (43%), отговарящи на горепосочените условия пациента, оперирани в клиниката по неврохирургия на МБАЛ “Света Анна” Варна, България, при които в последствие е установен ЛР на проследяващите образни изследвания.

За същия период са селектирани 79 отговарящи на условията пациента с ЛР оперирани по повод единична ММ в The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom. (Табл 4)

При 29 (60%) от пациентите оперирани в МБАЛ ”Св. Анна” е използвана Piecemeal-резекция, докато при останалите 19 (40%) е използвана Enbloc - резекция. От селектираните 79 пациента с ЛР оперирани по повод единична ММ в The National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, United Kingdom, само при 9 (11%) е документирана Enbloc – резекция. (Табл. 5.)

Табл. 4. Пациентите оперирани за 8 години (2003 – 2010 г.)

	МБАЛ “Света Анна”, Варна	NHNN, LONDON
Общо оперирани	110	141
Локални рецидиви	48	79
Локални рецидиви(%)	43%	56%

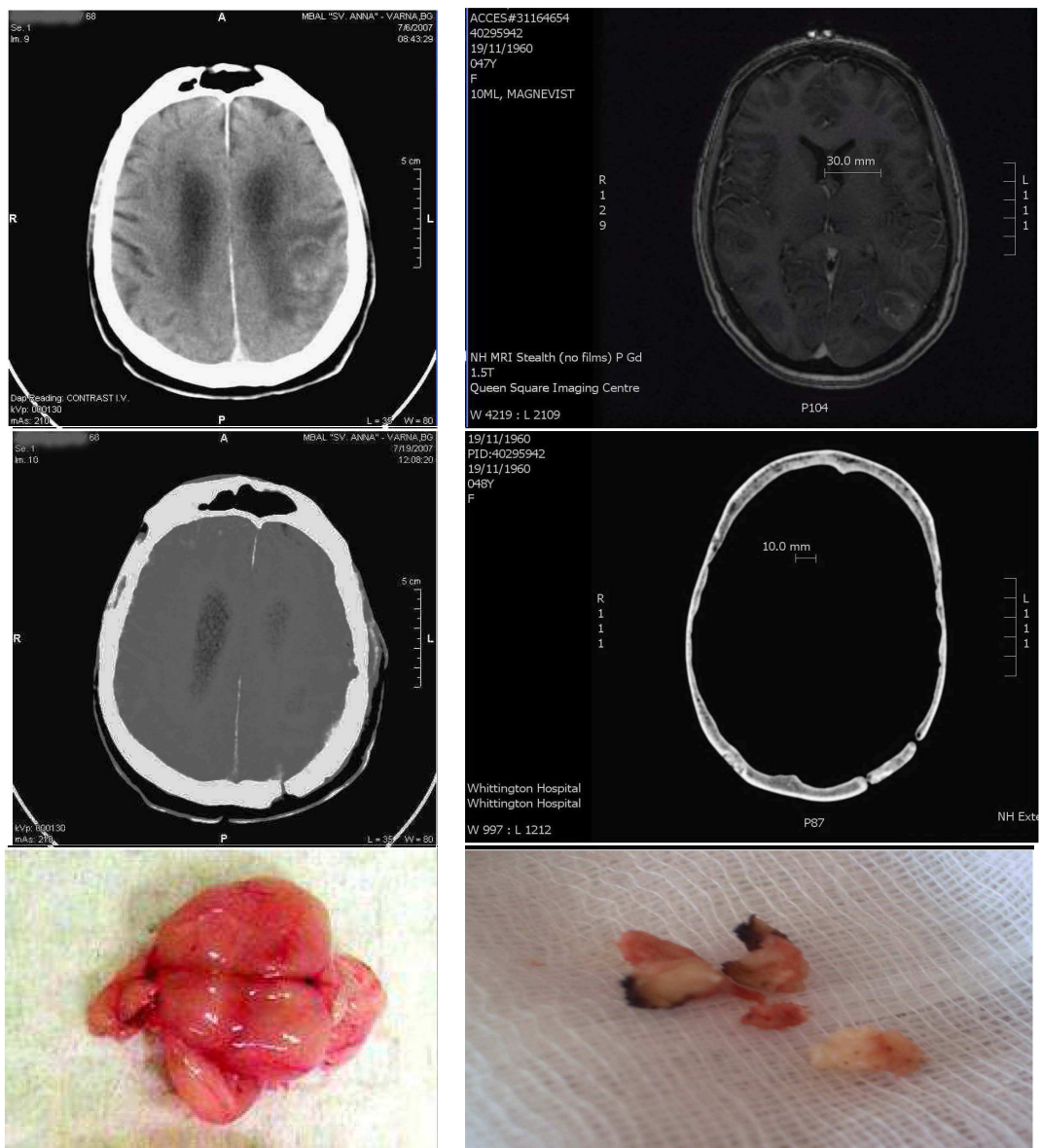
Табл. 5. Разпределение на пациентите според типа на резекция, във връзка с процента на локални рецидиви

	NHNN		Св. Анна	
Общо оперирани	141		110	
Лок. рецидив – ЛР (%)	79 (56%)		48 (43%)	
	Piecemeal	Enbloc	Piecemeal	Enbloc
	70 (89%)	9 (11%)	29 (60%)	19 (40%)
Без лок. рецидив (%)	62 (44%)		62 (57%)	
	Piecemeal	Enbloc	Piecemeal	Enbloc
	27 (43%)	35 (57%)	20 (32%)	42 (68%)

При 100% от оперираните в The National Hospital for Neurology and Neurosurgery (NHNN) London, United Kingdom пациенти с единична ММ е използвана система за интраоперативна невронавигация (Medtronic StealthStation). При нито един от пациентите оперирани в МБАЛ “Св. Анна” не е използвана система за интраоперативна невронавигация, като локализацията и големината на краниотомията, както и навигирането за локализирането на ММТ е базирано на краниометрични показатели и образните изследвания.

Табл. 6. Пациентите оперирани за 8 години (2003 – 2010 г.)

	МБАЛ "Света Анна", Варна	NHNN, LONDON
Общо оперирани	110	141
Piecemeal	49 (44.65%)	97 (68.79%)
Enbloc	61 (55.45%)	44 (31.21%)



Фиг.18. ММТ и постоперативни КТ представящи големината на краниотомията, съответно оперирани в МБАЛ "Св.Анна", Варна (в ляво) и в NHNN (в дясно)

Използването на Medtronic StealthStation система за интраоперативна невронавигация естествено води до по точно прецизиране на позията и размера на краниотомията, съответно позволява ексцизирането на ММТ чрез трепанационни отвори с по - малка големина. По – малката големина на краниотомията от своя страна засилва тенденцията за ексцизия тип Piecemeal. (Фиг.18)

Дискусия. Хирургичното лечение е основен момент при лечението на пациенти с единични мозъчни метастази. По литературни данни при около 40-50% от пациентите претърпяли хирургична резекция на единична ММ се наблюдават локални рецидиви(ЛР) на метастатични тумори в областта на оперативната интервенция. Обикновено, при постигната тотална резекция на ММТ, това се обяснява с т. нар процес на дисеминиране на туморни клетки по време на туморната резекция.(Suki et al. 2008, Suki et al. 2009) Адювантното лъчелечение, насочено към унищожаването на дисеминираните туморни клетки, доказано снижава честотата на локалните рецидиви до около 10%.(Salvati et al. 1996, Yoo et al. 2009)

За разлика от наличието на редица проучвания идентифициращи множество положителни и отрицателни прогностични фактори при пациентите с ММ като типа и активността на първоизточника, възрастта, броя на ММ, неврологичния статус на пациента и други, в литературата има доста оскъдна информация за влиянието на начина по който се осъществява хирургичната резекция и влиянието и върху преживяемостта на пациентите и склонността към рецидивирание.

За първи път Salvati през 1996г описва т. нар “no internal touch” техника – авторите разглеждат 34 случая на белодробни ММ. Интерес представлява фактът че авторите съобщават за липсваща или минимална роля на лъчелечението като положителен прогностичен фактор при пациентите при които ММ е отстранена чрез “no internal touch” техника, т.е Enbloc резекция. (Salvati et al. 1996)

Patel през 2010г. публикува обстойно проучване на 570 пациента които са оперирани по повод ММ и не са третирани с лъчелечение. Авторът установява 1.7 пъти по голяма склонност към ЛР при пациентите при които ММ е отстранена на части, като обяснява това с дисеминиране на клетки по време на и като резултат от самия оперативен процес.

Резултатите от нашето проучване са подобни на резултатите получен при горните две проучвания - Enbloc резекцията при пациентите с тотално ексцизиран ММТ е свързана със по малко локални рецидиви в сравнение с Piecemeal-резекцията.

Важно е да се отбележи че са получени подобни резултати в два неврохирургични центъра в които организацията на работа се различава значително.

В наши дни хирургичното лечение само по себе си не представлява предизвикателство при голямата част от ММТ в съвременната неврохирургична практика, поради тяхната достъпност и сравнително лесно отдисециране от околната тъкан със средствата на съвременната неврохирургия. ММТ могат да бъдат установени навсякъде в мозъка, но най-често на границата бяло-сиво мозъчно вещество (Sundaresan et al. 1985). Обикновено ММ представляват солиден тумор, който по-скоро измества от колкото да инвазира околния мозъчен паренхим. Въпреки че минимална инфилтрация може да се установи (Neves et al. 2001, Baumert et al. 2006), тя рядко надминава границата от 5мм (Sundaresan et al. 1985, Kondziolka et al. 1993). Следващите две фигури (Фиг. 19 и Фиг. 20) демонстрират гореказаното с методите на имунохистохимията.



Фиг. 19. КТ на пациент опериран по повод ММТ.

На фигура 19 е представена КТ на пациент опериран по повод ММТ. Отстраненият чрез Enbloc резекция тумор в последствие след оцветяване и изследване (Фиг. 19) с Хематоксилин-Еозин (А) е изследван и с методите на имунохистохимията. Важно е да се отбележи, че имунохистомичното оцветяване с използване на антитела изявяващи различните протеини (GFAP, VEGF, CD34) е осъществено на поредни срези с дебелина 5 микрометра. Така срезите съответно се разминават незначително, като по

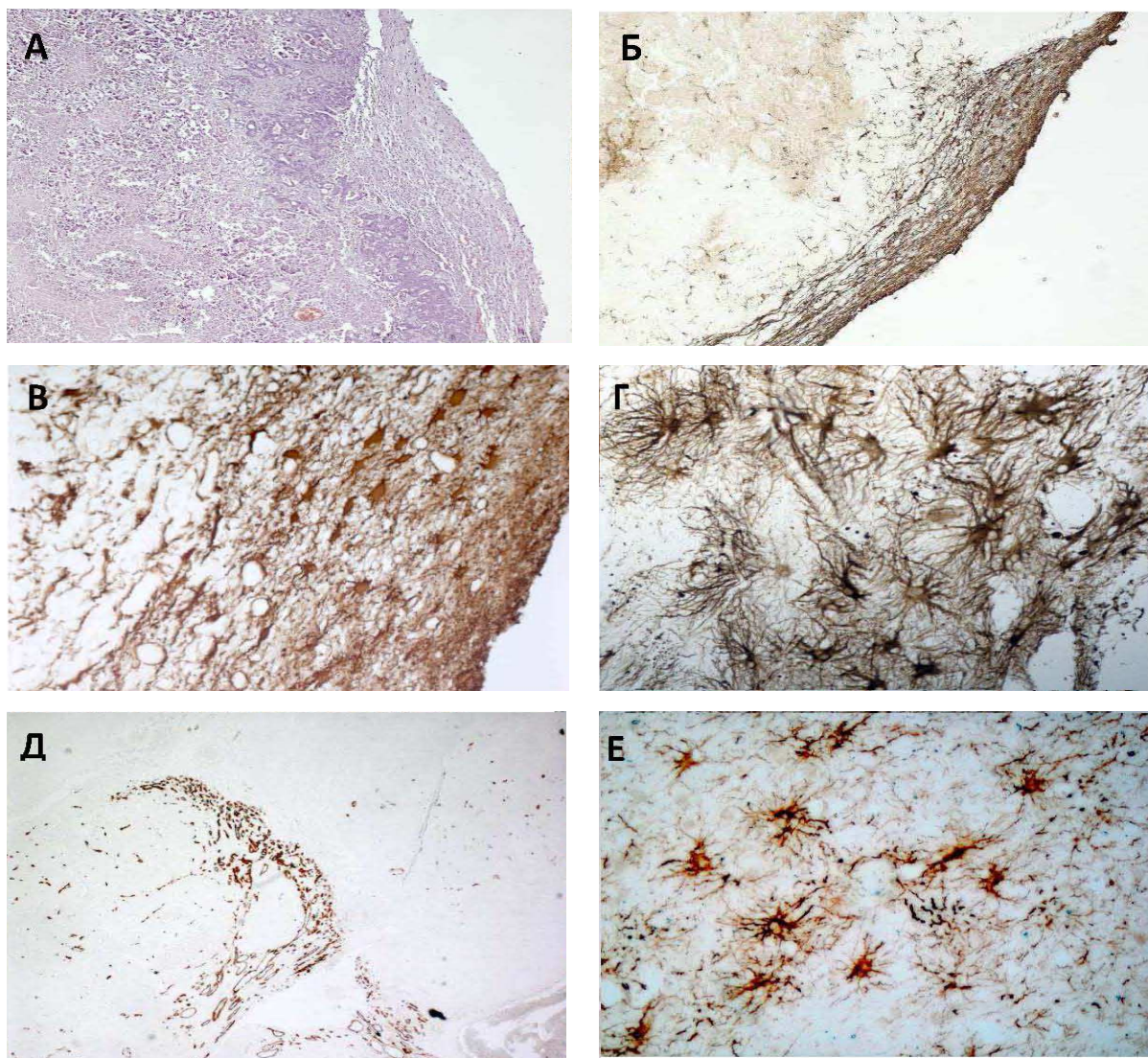
този начин се предоставя възможност за визуализиране на една и съща област оцветена по различен начин, съответно изявяваща различни протеини в едни и същи групи клетки.

Оцветяването за GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) изявява протеин който е характерен за мозъчните астроцити. Така на фигура 24 (Б) се вижда изразена глиална реакция около ММТ. По - високото увеличение (В) демонстрира активираните GFAP – силно позитивни астроцити с удължени израстъци, които представят изразената глиална реакция около ММТ. Оцветяването за VEGF (Г, Д), съответно CD34 (Е), демонстрират, че същите GFAP позитивни активирани астроцити са също VEGF силно позитивни. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) е фактор който се отделя от клетки имащи активно отношение към ангиогенезата. Така не случайно в същата зона се откриват CD34 позитивни клетки – клетките на формиращите се капиляри. Важно е да се отбележи, че в зоната на глиалната реакция не се установяват туморни клетки, съответно глиални клетки не се установяват сред клетките на ММТ. По този начин се формира граница на взаимодействие между ММТ и мозъчния паренхим, която е лесно различима и проследима. Важно е да се отбележи че гореописаният модел на взаимодействие между ММТ и околния мозъчен паренхим, демонстриран на фиг. 20, се повтаряше при всички изследвани 26 случая описани в глава 4.2. и отговаря на съобщенията в литературата. (Sundaresan et al. 1985, Kondziolka et al. 1993, Neves et al. 2001, Baumert et al. 2006)

Наличието на подобна ясно различима и проследима граница се явява от голямо значение за хирургичната практика – именно това позволява ММТ да бъдат отстранявани по т. нар. “no internal touch” техника описана от Salvati през 1996г., т.е осъществяване на Enbloc резекция.

Така направеното от нас имунохистохимично изследване на граничната зона ММТ-мозъчен паренхим ни помогна да разберем по - добре и да обясним резултатите от нашето пручване свързано с начина на хирургична ексцизия на ММТ, а именно защо Enbloc резекцията е свързана с по малко рецидиви.

Резултатите от нашето проучване показват, че начина по който се резецират ММ е от съществено значение за честотата на постоперативните ЛР. Enbloc – резекцията в проследените групи пациенти е свързана с по-малка честота на постоперативни ЛР в сравнение на Piecemeal- резекцията.



Фиг.20. Имунохистохимично изследване на границата ММТ/мозъчен паренхим

Осъществяването на Piecemeal – ексцизия на ММТ е в нарушение на един от основните принципи на онкологичната хирургия, а именно принципа за абластичност на резекцията. Разбира се в своя класически вид, този принцип е трудно, а често дори невъзможно да бъде прилаган при неврохирургичните оперативни интервенции, поради специфичната физиология и изключителната функционална натовареност на нервната тъкан, а не на последно място и поради спецификата на анатомичните отношения на нервните структури с околните тъкани и компартменти. По този начин, особено в съвременната неврохирургична практика, която се обзема все повече и повече от принципите на минимално-инвазивната хирургия, ексцизирането на туморните процеси по типа на Piecemeal- резекцията се налага като стандарт, опосредствайки по този начин ексцизиране то на туморни формации при минимално екартиране на околната

здрава нервна тъкан. Това от своя страна обаче нарушава принципа за абластичност на резекцията и води до разсейване на туморни клетки в процеса на оперативна ексцизия. При резекция на ММ, данните от литературата, а също и от нашето проучване демонстрират значително повишена склонност към ЛР при осъществена Ресемеал-резекцията, в сравнение с Еnbloc – резекция. Така въз основа на горните проучвания и разсъждения, ние правим извода, че оперативната ексцизия на ММ трябва да следва тенденцията за Еnbloc – резекция, разбира се при правилно селектиране на случаи при които това е възможно и не влиза в конфликт с принципите на съвремената неврохирургична практика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургичното лечение на ММ се практикува вече повече от 100 години, като едни от първите опити в тази насока са направени през 1910 – 1913 г. от F. Krause и H.Tooth. Дълги години след това се смята че метастазите на мозъка по правило са иноперабилни и продължителността на живота на пациентите с ММ е няколко седмици. Grant през 1926г. изказа мнение, че „При някои мозъчни тумори хирургията не може да предложи много и дори може да бъде противопоказана. Сред тези тумори са мозъчните метастази.”

Песимистичното отношение към ММ остава такова до четвъртата – петата декада на миналото столетие – през 1949 г. И.С. Бабчин и Е.И. Гольцман все още пишат че в неврохирургичните клиники рядко идват болни с ММТ и тъй като дори палиативното хирургично лечение дава висока смъртност, ММ следва да се считат за иноперабилни.

Песимистичното отношение към проблема ММ започва да се променя през петата декада на миналото столетие.

С напредъка на диагностичните методи и неврохирургичната техника, оперативната активност по отношение на ММ непрекъснато се увеличава. Според публикувани данни за периода от 1988г. до 2000г. в САЩ се наблюдава 79% ръст на хирургичната активност при ММ. (Barker 2004).

Паралелно с хирургичното лечение се развиват и алтернативни методи за лечение на мозъчните тумори, в частност на мозъчните метастази, като лъчелечение, стереотактична радиохирургия, химиотерапия, имунотерапия и др.

След известен период на противопоставяне на различните терапевтични модалности за лечение на ММ, постепенно се достига до идеята за тяхното комбиниране за получаване на по-добри резултати от колкото при използването им поотделно.

В днешни дни комбинирането на , основните терапевтични опции в различни терапевтични режими се счита за златен стандарт, за получаване на по-добри резултати като преживяемост и качество на живот, в сравнение със самостоятелното им прилагане.(Rao et al. 2006, Jagannathan et al. 2009)

Хирургичната резекция по настоящем се счита за неотменен компонент на съвременното мултимодално лечение на ММТ, който предоставя предимства пред

останалите модалности, особено по отношение на предоставяне на диагностична информация.

На лице са редица изследвания демонстриращи че пациентите с хирургична резекция на ММ живеят по дълго от пациентите с ММ третирани с терапевтични схеми не включващи хирургия. (Patchell et al. 1990, Vecht et al. 1993, Al-Shamy et al. 2009). Освен това хирургичната резекция води до бързо повлияване на общомозъчната и огнищна неврологична симптоматика, както и стероидната зависимост. (Pollrock et al. 2003, Barker 2004)

Не на последно място, напредъка на оперативната техника през последните десетилетия, а именно използване на невронавигационни системи, интраоперативна ултрасонография и МРТ, корово картиране, будна краниотомия и др. допълнително утвърждават ролята на хирургията и разширяват показанията за оперативно лечение. (Barker 2004).

От съществено значение е и развитието на иновативни мултимодални схеми на лечение и подобрена селекция на пациентите, които водят до значително подобрена преживяемост и качество на живот.

Нашите проучвания потвърждават неотменната роля на правилният хирургичен подход и прецизната селекция като изключително важно условие за подобряване на третирането на пациентите с ММТ с цел подобрена преживяемост и подобро качество на живот.

ИЗВОДИ

1. Анализът на данните от литературата, както и данните от нашето проучване показват, че въпреки напредъкът в медицината, броят на онкоболните, съответно наболните в IV стадий по TNM непрекъснато се увеличават. Голяма част от болните в IV стадий развиват неврологични компликации, най-често ММ. По настоящем е известно че ММ са с по висока честота от първичните мозъчни тумори, като техният брой непрекъснато и стабилно нараства през годините. Това прави въпросът за адекватното третиране на тази субпопулация от пациенти особено актуален.
2. Проучването което направихме на територията на Варна и Добрич най-общо повтаря тенденциите съобщавани в литературата – налице е стабилно нарастване на броя на пациентите с неопластични процеси в IV стадий по TNM, съответно на пациентите с мозъчни метастази, чиито брой превъзхожда значително този на първичните мозъчни тумори. На този етап е трудно да се отговори до колко това се дължи на реално увеличаване на реалната честота на пациентите с неоплазии, съответно с ММТ и до колко увеличението в честотата е резултат от подобрена диагностика, подобро лечение и съответно удължена преживяемост.
3. Стабилната възходяща тенденция в честотата на ММТ и факта, че те превъзхождат значително по честота първичните мозъчни тумори, подчертават сериозността и клиничното значение на проблема ММТ и оправдават усилията за неговото обстойно проучване и подобряване на терапевтичните схеми.
4. Въпреки че мозъчните метастази са най-често срещаните мозъчни тумори, тяхното оптимално лечение все още не е окончателно дефинирано, и често е обект на научни спорове.
5. За първичните мозъчни тумори пролиферативната активност е отдавна доказан фактор определящ в значителна степен биологичното им поведение. Нашето проучване показва, че пролиферативната активност е от значение за прогнозата и при ММТ и може да бъде използвана като прогностичен фактор.
6. Въз основа на пролиферативната активност на ММ могат да се селектират субгрупи от пациенти с различна прогноза, съответно нуждаещи се от различно лечение. По този начин изследването на пролиферативната активност на тъкани от ММ може да

предостави нови възможности за оптимизиране на лечението, подобряване на резултатите и оптимизиране на разходите при пациентите с ММТ

7. КТ, MRT, SPECT и PET скенерите са от голямо значение за отдиференциране на рецидив от радионекроза, но дори при прилагането на всички възможни изобразителни модалности, отдиференцирането на некрозата от рецидива е трудно.
8. Въпреки напредъка на метаболитните образни изследвания, все още няма образно изследване което може да различи радионекрозата от рецидив в 100% от изследваните пациенти.
9. Хистологичната верификация все още се явява единственото сто-процентово изследване категорично отдиференциращо радионекрозата от локален туморен рецидив.
10. Така до колкото няма неинвазивно сто-процентово изследване категорично отдиференциращо радионекрозата от локален туморен рецидив, при пациентите които показват добър контрол на системното заболяване, отложеното хирургично лечение на прогресираща симптоматична мозъчна лезия след СРХ или лъчелечение може да бъде предпочитан избор на лечение, който категорично поставя диагноза а освен това води до подобрена палиация, по-добър локален контрол, преживяемост и качество на живот.
11. Начина по който се резецират ММ е от съществено значение за честотата на постоперативните ЛР.
12. При резекция на ММ, данните от литературата, а също и от нашето проучване демонстрират значително повишена склонност към ЛР при осъществена Piecemeal-резекцията, в сравнение с Enbloc – резекция.
13. Оперативната ексцизия на ММ трябва да следва тенденцията за Enbloc – резекция, разбира се при правилно селектиране на случаи при които това е възможно и не влиза в конфликт с принципите на съвремената неврохирургична практика.
14. С напредъка на диагностичните методи и неврохирургичната техника, оперативната активност по отношение на ММ непрекъснато се увеличава.
15. На лице са редица изследвания демонстриращи че пациентите с хирургична резекция на ММ живеят по дълго от пациентите с ММ третирани с терапевтични схеми не включващи хирургия.
16. След известен период на противопоставяне на различните терапевтични модалности за лечение на ММ, постепенно се достига до идеята за тяхното

комбиниране за получаване на по-добри резултати от колкото при използването им поотделно.

17. В днешни дни комбинирането на , основните терапевтични опции в различни терапевтични режими се счита за златен стандарт, за получаване на по-добри резултати като преживяемост и качество на живот, в сравнение със самостоятелното им прилагане.
18. Хирургичната резекция по настоящем се счита за неотменен компонент на съвременното мултимодално лечение на ММТ, който предоставя предимства пред останалите модалности, особено по отношение на предоставяне на диагностична информация.
19. Напредъка на оперативната техника през последните десетилетия, а именно използване на невронавигационни системи, интраоперативна ултрасонография и МРТ, корово картиране, будна краниотомия и др. допълнително утвърждават ролята на хирургията и разширяват показанията за оперативно лечение.
20. Нашите проучвания потвърждават неотменната роля на правилният хирургичен подход и прецизната селекция като изключително важно условие за подобряване на третирането на пациентите с ММТ с цел подобрена преживяемост и подобро качество на живот.

ПРИНОСИ

1. Извършен е обстоен литературен обзор по въпроса за мозъчни метастатични тумори”
2. За пръв път е извършено проучване на демографията и епидемиологията на ММТ територията на Варна и Добрич.
3. Демонстриране на връзка на клиничната презентация на ММТ с биологичното поведение, опосредствана чрез нивото на пролиферативна активност на тумора.
4. Изясняване на ролята на неврохирурга и отложената неврохирургия при пациенти със симптоматични лезии след лечение със стереотаксична радиохирургия.
5. Демонстриране на връзка между начина на хирургична резекция и склонността към рецидиви на ММТ.
6. Демонстриране чрез методите на имунохистохимията на протранствените отношения между ММТ и околния мозъчен паренхим.
7. Изясняване чрез методите на имунохистохимията на принципите на абластичната метастазектомия.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В УЧЕБНИЦИ

- **Пеев НА.** Офталмологични манифестации при заболявания на централната невръвна система. В: Групчева ХН, Ред. Очни заболявания за студенти по медицина и стоматолози. Варна, България. СТЕНО, 2010: 160 – 163

ПУБЛИКАЦИИ СБОРНИЦИ И СПИСАНИЯ

- **Peev NA, Tonchev AB, Penkowa M, Kalevski SK, Haritonov DG, Chalidakov GN.** Cell proliferation index predicts relapse of brain metastases in non-irradiated patients. **Acta Neurochirurgica.** 2008; 150:1043–1048
- **Peev NA , Peeva SS, Grupcheva CN, Kalevski SvK.** Ophthalmologic symptoms in neurosurgical conditions – review of the literature and demonstration of clinical cases encountered in our practice. **Trakia Journal of Sciences.** 2009; 2008; 6 (2) 2:273-279.
- **Peev NA, Kalevski SvK, Haritonov DG, Ghenev PI, Krasnaliev II.** Isolated Rosai-Dorfman disease of the cerebellar hemisphere as a rare differential diagnosis of metastatic brain disease. Case report. **Nepal Journal of Neuroscience** 2008; 5:58-60
- **Peev NA, Dyankov St, Kalevski Sv, Nedelko R.** Trends and influencing factors regarding the incidence of brain metastases in Varna and Dobrich region. **Scripta Scientifica Medica.** 2009; 41(2):123-128.
- **Peev NA, Bochev P, Klisarova A, Kalevski SK.** Evaluation of the brain perfusion of the patients with brain metastases. **Scripta Scientifica Medica.** 2009; 41(2):119-122.
- **Peev NA, Hirose Y, Hirai T, Nishiyama Y, Nagahisa S, Kanno T, Sano H.** Delayed surgical resections of brain metastases after gamma knife radiosurgery. **Neurosurgical Reviews** 2010 33(3): 349-357.
- **Peev NA, Kalevski Sv, Haritonov.** Diagnostic pitfalls of brain metastases after brain irradiation. **Journal of ИМАВ - Annual Proceeding (Scientific Papers)** vol. 16, book 3, 2010.

ПРЕЗЕНТАЦИИ

- **Peev NA, Djankov St, Cholakov D.** Metastatic brain tumors. Epidemiology. Clinical characteristics. Therapeutic approaches / preliminary report /. 03-04 Jun 2004, Bulgaria,

Stara Zagora. National conference with international participation. Full text issued in symposium.

- Djankov St, **Peev NA**, Genova R. Supratentorial metastatic brain tumors. Epidemiology. Clinical characteristics. Therapeutic approaches. 30 Sept. -02 Oct 2004, “Golden Sands” resort. Bulgaria. National Conference of Neurosurgery with international participation.
- **Peev NA**, Djankov St, Bochev P, Kalevski Sv, Haritonov D, Balev B. Imaging of brain metastases (CT, MRT, SPECT). October 21-22, 2005. “Golden Sands” resort. Bulgaria. National Conference of Neurosurgery with international participation.
- Djankov St, Kjachukov N, **Peev NA**, Trendafilov Pl, Genova R. Brain metastases - up-to-date. Review. October 21-22, 2005. “Golden Sands” resort. Bulgaria. National Conference of Neurosurgery with international participation.
- **PeevNA**, Bochev PH, Klisarova A Djankov StD, , Kalevski SvK, Haritonov DG. Evaluation of brain perfusion in patients with brain metastases. October 11-13, 2007. Devin, Bulgaria. National Conference of Neurosurgery with international participation.
- **Peev NA**, Kalevski Sv. Haritonov. Is Resection Behavior of The Neurosurgeon Operating Brain Metastases Important for The Local Recurrence Rate.ACNS, 02-05 SEPTEMBER 2012, ISTANBUL.