

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ, ИХ СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

HISTORY STUDY METASTASES, CURRENT TREATMENT

Abushash Oddaj Mohammad
Benija Krestina Ruslanovna
Belimgotov Boris Husenovich

Summary. The article discusses the history of the study metastases as a phenomenon, the author makes a historical overview of the discoveries in this area, as well as disclose the modern methods of diagnosis and treatment of cancer patients.

Keywords: cancer, metastasis, metastasis, metastatic tumors of the central nervous system treatment.

Метаста́з (от др.-греч. μετάστασις, «перемещение, смена положения») – отдалённый вторичный очаг патологического процесса, возникший при перемещении через ткани организма вызывающего его начала (опухолевых клеток, микроорганизмов) из первичного очага болезни.

«Мы были введены в заблуждение в течение десятилетий, считая, что метастатические раковые клетки ведут себя так же, как клетки первичной опухоли» Mina, L. A. & Sledge, G.W. Jr

Перемещение может осуществляться через кровеносные (гематогенные метастазы) или лимфатические сосуды (лимфогенные метастазы), либо внутри полостей тела (имплантационные метастазы — например, в брюшной или грудной полости). Процесс образования метастазов называется метастазированием.

200 лет процесс метастазирования опухоли остается спорным. Стивен Paget впервые определил связь между вторичными очагами и первичной опухолью на основе анализа результатов вскрытия трупов. Его гипотеза «семена и почва» была обоснована век спустя с помощью экспериментальных исследований, а также многочисленные сообщения подтвердили эти наблюдения. Более глубокое понимание метастатического процесса и раковых клеток имеет решающее значение для лечения пациентов с множественными метастазами. У многих больных метастазы выявляются при первичном обследовании, и профилактические мероприятия запаздывают. Оживление исследований в последние три десятилетия привело к новым открытиям в биологии метастазов.

Абушаш Оддай Мохаммад

Аспирант, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова
droddaiabushash@mail.ru

Беня Крестина Руслановна,

Аспирант, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова

Белимготов Борис Хусенович

ГБУЗ МЗ КБР «Республиканская клиническая больница», г. Нальчик

Аннотация. в статье рассматривается история изучения метастазов как явления, автор делает исторический обзор открытий в данной области, а также раскрывает современные методы диагностики и лечения онкологических больных.

Ключевые слова: рак, метастаз, метастазирование, метастатический опухоли ЦНС, лечение.

Несмотря на то, что понимание молекулярных процессов, которые регулируют возникновение метастазов улучшилось, многие молекулярные процессы, участвующие в патогенезе метастазирования остаются неизвестными. Обзор данных от первых наблюдений в истории метастазов и процесса метастазирования, а также обсуждение современных достижений науки должны углубить понимание сложных и многофакторных взаимодействий между принимающей опухолевые клетки тканью и отдельными опухолевыми клетками, которые способствуют расшифровке процесса метастазирования, что и должно привести к успешному их лечению. (Латимер К1, Пендлтон С, Коэн — Gadol A. A.).

В начале 1900-х гг Х. Кушинг прооперировал 4-х пациентов с подозрением на метастазы ЦНС. При спинальных метастазах Х. Кушинг проводил ламинэктомию и интрадуральное вмешательство. Хирургическое лечение, проводимое Кушингом, имело целью снизить внутричерепное давление путем декомпрессии. (“Harvey Cushing’s operative treatment of metastatic breast cancer to the central nervous system in the early 900s.” Latimer K1, Pendleton C, Cohen-Gadol AA,)

Кушинг начал проводить хирургическое лечение пациентов с подозрением на метастазы ЦНС, чтобы хоть несколько облегчить течение заболевания. Хотя его пациенты жили недолго после хирургического вмешательства, они испытывали временное улучшение состояния, которое, вероятно, заставляло Кушинга продолжать оперировать в таких ситуациях и таким образом заложил основу для будущих методов лечения этих пациентов.

О том, что злокачественные опухоли метастазируют с помощью клеток, было известно не всегда. Даже великий Рудольф Вирхов, находясь под влиянием гуморальной теории Галена, ошибался, считая, что опухоли метастазируют «клеточными ядами». Возможно, первым, кто обнаружил инвазию раковыми клетками вен и лимфатических сосудов, был Карл Тирш (1865 г). Впоследствии циркулирующие в крови опухолевые клетки («метастазы в кровь», как считал Н.Н. Петров) были объектом пристального изучения как теоретической, так и клинической онкологии.

Предположение, что раковая опухоль метастазирует не хаотично, а строго в соответствии с определенными биологическими законами, впервые было высказано английским врачом лордом Стивеном Педжетом. В 1889 году в журнале *Lancet* он описал «метастатические странности рака» и опубликовал свою знаменитую гипотезу органспецифической колонизации. Гипотеза, названная Педжетом “seed and soil” (гипотеза «зерна и почвы»), ведущую роль в процессе метастазирования отводила не только злокачественным клеткам («зернам»), но и их тканевому микроокружению («почве»). Именно в этой гипотезе впервые было высказано предположение о существовании т.н. «преметастатической ниши» (термин появился только спустя 100 лет после гипотезы Педжета).

В 20-х годах XX столетия Джеймс Юинг, («шеф американских патоморфологов»), оспаривал теорию Педжета, считая, что развитие метастазов в отдаленных органах обусловлено в основном анатомическими и механическими факторами. Юинг предполагал, что опухолевые клетки попадают в ловушку капиллярной сети, где и происходит их экстравазация с последующим формированием метастатических очагов. Согласно «механической» сосудистой теории метастазирования Юинга, вероятность развития метастазов в отдаленном органе зависит от плотности сосудов и интенсивности кровообращения в нем. Подобные взгляды просуществовали в практической онкологии вплоть до 80-х годов XX столетия.

Первая научная теория, теория предсказуемости метастазирования, принадлежит Уильяму Холстеду. Согласно этой теории вплоть до 60-х годов XX столетия считалось, что раковые клетки из первичной опухоли молочной железы вначале должны попасть в подмышечные лимфатические узлы, а затем гематогенным путем в отдаленные висцеральные органы. Из гипотезы линейной прогрессии следует, что метастазируют только клетки, обладающие высоким злокачественным потенциалом, метастазирование начинается на поздних стадиях рака и возможно развитие метастаза из метастаза.

Концепция Холстеда являлась основой для хирургического лечения рака молочной железы вплоть до последнего времени. Действительно, т.н. радикальные мастэктомии по Холстеду излечивали некоторых больных, но не могли предупредить формирование в будущем отдаленных метастазов у большинства пациенток. Прогрессирование часто наблюдалось и при ранних клинических стадиях рака. Кроме того, нередко у больных раком молочной железы регистрировались отдаленные гематогенные метастазы при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, что явно противоречило линейной теории метастазирования.

Это обстоятельство позволило Бернарду Фишеру сформулировать альтернативную теорию метастазирования, согласно которой он приравнивал канцерогенез в солидных опухолях к канцерогенезу при гемобластозах, например, Фишер рассматривал рак молочной железы как изначально системное заболевание. Эта теория объясняла факт появления метастазов после казалось бы, «радикального» лечения первичной опухоли и привела к концепции адьювантной терапии.

Логическим продолжением теории ранней диссеминации опухолевых клеток является гипотеза параллельной прогрессии, предложенная недавно Кристофером Кляйном (*Nature Reviews Cancer* 9, April 2009). Исходя из этой гипотезы, процесс метастазирования начинается на самых ранних стадиях канцерогенеза, сразу после активации в клетке протоонкогенов, а не в результате длительного накопления онкогенных мутаций отдельными клеточными клонами в первичной опухоли. Установлено, что эпителиальная клетка уже после фазы инициации способна активировать скрытые эмбриональные программы эпителиально-мезенхимального перехода, приобретать нехарактерную ей патологическую подвижность, разрушать базальную мембрану, проникать в системный кровоток, достигать преметастатической ниши в тканях отдаленного органа и формировать метастаз. Таким образом, исходя из теории ранней диссеминации, основные положения которой сформулированы К.Кляйном *in silico*, формирование метастаза происходит независимо и параллельно с ростом первичной опухоли. Эта теория позволяет объяснить такие факты, как наличие метастазов опухоли без выявленной первичной локализации, наличие отдаленных метастазов при ранних клинических стадиях рака (T1–2N0M1), а также частые различия в рецепторных и генетических характеристиках первичной опухоли и ее метастазов.

К сожалению, ни одна из приведенных выше теорий не смогла до конца объяснить кинетику роста опухоли, которую описывает экспоненциальная кривая Гомперца. Результаты последних исследований дают ответ

и на эти вопросы, касающиеся особенностей «естественной истории злокачественной опухоли».

Долгое время считалось, что метастатический каскад является однонаправленным процессом. После того, как Лари Нортон 1960-х гг сформулировал гипотезу "self-seeding" (теория самозасева), были раскрыты некоторые тайны метастазирования и биологии опухолевого роста. Исходя из гипотезы "self-seeding", процесс метастазирования является двунаправленным и допускает существование рециркуляции, реинфильтрации и колонизации циркулирующими клетками самой первичной опухоли, где для них уже подготовлена преметастатическая ниша. Выжившую в кровотоке опухолевую клетку, по мнению Л. Нортон, ожидают три варианта развития событий. Циркулирующие опухолевые клетки могут не только колонизировать отдаленные органы, но и сразу же после первичной интравазации возвращаться из кровотока в строму первичной опухоли, колонизируя саму первичную опухоль. Более того, после формирования метастазов в отдаленных органах, клетки снова могут проникать в системный кровоток (повторная интравазация) и гематогенно метастазировать в первичную опухоль («метастазы в себя»). Описаны даже наблюдения метастазирования одной опухоли во вторую, синхронную опухоль.

Биологическое значение процесса "self-seeding" заключается в том, что агрессивные циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие металлопротеиназы, коллагеназу-1, компонент цитоскелета фасцин-1, возвращаясь в строму, изменяют и модифицируют микроокружение первичной опухоли. При этом строма опухоли получает провоспалительные цитокины (IL-6 и IL-8), а также набор миелоидных клеток-предшественников, которые способствуют ангиогенезу и росту самой первичной опухоли.

Л. Нортон рассматривает процесс метастазирования, как необходимое условие не только для формирования опухолей в отдаленных органах, но и для роста первичной опухоли.

Мы можем легко проследить знаковые открытия, которые позволяют получить современное представление о биологии и молекулярных механизмах метастазирования и современной революции и истории метастазов.

Даже в доисторические времена люди страдали от метастатического заболевания. (3000 л. до н.э. «Каркасные метастазы в античности») Детальный анализ древних костных останков выявил существование онколитических поражений, вызванных метастазами меланомы.

Lactis metastasi 1727–1850 «Метастазы молока». Термин «Метастазы» вначале применялся для всех бо-

лезней, которые, могли перенестись из одного органа -первоначального возникновения патологического процесса в другой орган. Наиболее ярким примером является труд «Метастазы молока», который был опубликован в нескольких научных изданиях в 18 и 19 веках, включая не так древнюю медицинскую диссертацию Johannis Кароли Friderici Гауфа (1827 [Латинская]). Интересный сборник представлен в труде «Аномалии и курьезы медицины» (Gould и Pyle, 1898), где метастазирование молока правильно определено как метастазирование рака молочной железы.

В 1829 г. впервые дано определение «Метастаза». Впервые определение «метастаз» отнесено к диагностике и лечению рака, что было сделано известным врачом (Recamier JC, 1829). В 1858 г. Р. Вирхов:» распространение опухоли определяется механическими факторами». В 1889 г. С. Педжет предложил гипотезу «Семя в почву». В 1915 г. получена впервые экспериментальная мышьяная модель метастаза. В 1929 г. J. Юинг высказал мнение, что метастазы являются результатом переноса клеток первичной опухоли в другие органы. В 1944 г. определена роль клеточной адгезии в процессе метастазирования. В 1952 г. выявлен органоспецифичный рост опухоли при внутривенной инъекции опухолевых клеток. В 1952 г. выявлена возможность транслегочного прохождения по артериальным сосудам опухолевых эмболов при метастазировании. В 1962 г. в ходе экспериментальных исследований определено влияние на метастатический потенциал ферментативных манипуляций. В 1965 г. радиоактивное мечение опухолевых клеток (хром) используется для отслеживания распространения опухолевых клеток. В 1970 г. получены данные о возможности развития метастаза из нескольких выживших опухолевых клеток. В 1973 г. удалось человеческую опухоль метастазировать в мышь с удаленной вилочковой железой. В 1973 г. год ознаменовался отбором опухолевых клеток In Vivo для повышения их метастатического потенциала. В 1975 г. появилась теория «Метастатического Каскада», предложенная для объяснения последовательных событий в распространении рака. А также выявлена взаимосвязь органоспецифичности метастазирования и клеточной адгезии. В 1976 г. определена возможность клональной эволюции популяций опухолевых клеток. В том же году выявлена связь инвазии и метастазирования с протеолитическими ферментами опухолевых клеток. В 1977 г стало известно о метастатической неоднородности новообразований.

Далее происходит определение биологии метастазов. В 1980 г. органоспецифичность метастазирования показана на примере придатков матки. Тогда же определена регулирующая роль NK -клеток в метастазировании опухоли, а также корреляция метастатического потенциала с ферментативным разрушением коллагена базальной мембраны. В 1981 г доказана возможность неоднородности

метастазов. В 1982 г. впервые клиническое испытание проходит противоопухолевый препарат (Razoxane). Тогда же вновь появляется сообщение о том, что метастазы рака являются клонами и могут происходить из одной выжившей опухолевой клетки. Получены доказательства селективности метастатического процесса. В 1984 г. показана различие подвижности и адгезионных свойств опухоли. Появились работы по органоспецифическим метастамам карциномы яичников и их лечению peritoneovenous шунтами. В 1984 г. доказана метастатическая неоднородность опухолей человека экспериментально на мышах. В 1985 г. выявлена роль макрофагов в метастазировании. В 1986 г. появилась концепция метастатической неэффективности. В 1988 г. выявлен первый ген-супрессор метастазирования. В 1990 г. выявлены возможности ФДГ для обнаружения метастазов с помощью ПЭТ. В 1991 г. работы по взаимосвязи между метастазами и ангиогенезом при раке молочной железы. В 1992 г. определена роль хемокинов в развитии метастазов. В 1994 г. выявлено, что удаление злокачественной первичной опухоли у мышей стимулирует замедленный рост отдаленных опухолей или метастазов. В 1997 г. визуализация вторжения опухолевых клеток и метастазов с помощью GFP-expression. В 2000 г. Джин паттерн экспрессии разнообразия рака молочной железы. В 2001 г. выявлена роль раковых стволовых клеток в развитии рака. В 2002 г. метастатический потенциал определяется в начале туморогенеза, выявлены джин-профили экспрессии первичного рака молочной железы, определяющие метастазирование и плохой исход. В этом же году появились публикации о том, что может объяснить метастатическое прогрессирование. В 2003 г. способность метастазов рака быть устойчивыми вследствие присутствия стволовых клеток с высокой устойчивостью к химиотерапии. В 2003 г. расшифрован ген, определяющий, метастазирование молочной железы в кость. В 2006 г. выявлена роль генетической предрасположенности к метастазированию. В 2007 г. Первые сведения о микро-РНК, а в последующем о их роли в определении метастатического риска (2008) и подавлении метастазирования.

Наиболее информативным методом диагностики для выявления анатомической локализации и количества метастазов является магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (стандарт), которая превосходит по разрешающей способности рентгеновскую компьютерную томографию с двойным контрастированием. МРТ позволяет более точно выявить метастатическое поражение задней черепной ямки и коры головного мозга, канцероматоз оболочек головного мозга, а КТ более чувствительно в определении острого кровоизлияния и изменений костной структуры. Показано, что КТ с контрастированием имеет информативность на 67% больше, чем КТ без контрастирования, и позволяет обнаруживать метастазы в мозг, кровоизлияния, кальциматы и отек нормальных тканей мозга, а также оценивать

их изменения в динамике. Множественные метастазы в головной мозг выявляются при МРТ у 65–80% больных с поражением мозга, в то время как при КТ только у 50%.

Рекомендуются также выполнение электроэнцефалографии с целью исключения судорожной активности и офтальмологический осмотр с целью исключения стойких явлений на глазном дне.

В настоящее время с появлением в клинической практике высокоинформативных и не инвазивных методов диагностики для выявления метастатических опухолей ЦНС и первичных опухолей головного и спинного мозга проводятся: лабораторные исследования, компьютерная томография головного и спинного мозга, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, внутренних органов и органов малого таза, позитронно-эмиссионная томография мозга и всего тела, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, ультразвуковая диагностика и радионуклеарное сканирование костей. Это, безусловно, помогает в выявлении онкологического процесса на ранней его стадии. (Сафаров Б. И., 2004; Кариев Ш. М., 2006; Улитин А. Ю. и с соавт., 2010)

Лечение метастатических опухолей головного мозга — одна из наиболее сложных проблем в онкологии. В решении этой проблемы наиболее важно использование мультидисциплинарного подхода с привлечением различных специалистов (нейрохирургов, химиотерапевтов, радиологов, онкологов) Наиболее важные факторы, влияющие на принятие решения о лечении больных с метастазами в головной мозг:

- 1) морфология опухоли (чувствительность первичной опухоли к лекарственному лечению и лучевой терапии);
- 2) соматическое состояние больных (включая неврологический дефицит);
- 3) количество метастатических узлов в головном мозге, размеры метастатических узлов в головном мозге;
- 5) экстракраниальный опухолевый процесс (первичная опухоль, метастазы в других органах);
- 6) контроль экстракраниального опухолевого процесса (эффект лекарственной терапии);
- 7) резектабельность метастазов в головном мозге;
- 8) отягчающие факторы метастатического поражения головного мозга: опухоли задней черепной ямки; опухолевые узлы, вызывающие нарушения ликвородинамики; супратенториальные опухолевые узлы с выраженной дислокацией; опухолевые узлы с высоким риском вклинения.

Исходя из различного сочетания этих факторов, возможен выбор адекватного лечебного подхода на первом этапе при выявлении метастазов в головной мозг у онкологических больных. В частности, возможно применение на первом этапе лечения:

1) лекарственного лечения (у больных с высокой чувствительностью к противоопухолевым препаратам: при бессимптомных метастазах в головном мозге у больных раком молочной железы, мелкоклеточным раком лёгкого, раком яичников, применение таргетной терапии (ингибиторов EGFR и ALK) у больных немелкоклеточным раком лёгкого с мутациями EGFR и ALK);

2) лучевой терапии на весь головной мозг (у больных с множественными метастазами в головной мозг, либо с единичными радиочувствительными метастазами);

3) стереотаксической радиохирургии (при наличии 1–4 метастатических узлов в головном мозге, при размерах узлов до 3,5 см);

4) хирургического лечения при солитарных метастазах в головной мозг или единичных метастазах в головной мозг в случае контроля экстракраниальных проявлений опухолевого процесса и наличия неврологической симптоматики, при множественном поражении — в случае жизнеугрожающего состояния, возникшие вследствие масс-эффекта, кровотечения или гидроцефалии, либо когда одно из образований определяет клиническую картину и тяжесть состояния пациента и имеются резервы дальнейшего консервативного лечения пациента после удаления одного из очагов.

5) Таргетная хирургия» олигометастазов.

Выживаемость больных после диагностики церебральных метастазов без лечения составляет 4–6 недель. Назначение высоких доз глюкокортикоидов продлевает жизнь до 1–2 месяцев. Облучение головного мозга без хирургического лечения может увеличивать этот период до 3–6 месяцев.

Сегодня больные с олигометастазами признаны потенциально излечимыми. Так, например, благодаря комбинированному и комплексному лечению метастазов колоректального рака в печень у ряда больных уже достигнута 10-летняя выживаемость (R. Adam). Подвергаются активным резекциям с хорошими результатами и больные с метастазами мягкотканых сарком в легкие. Таким образом, целесообразность агрессивного подхода при олигометастатическом состоянии ни у кого не вызывает сомнений.

Наряду с традиционной хирургической резекцией пораженного органа на протяжении вот уже 20 лет активно применяются функциональные органосохраняющие онкологические операции. Речь идет о т.н. удалении опухоли *in situ*, при этом предпочтение отдается миниинвазивным хирургическим воздействиям. Примером такой аблятивной методики (от лат. «ablation» — разрушение) является метод радиочастотной термоабляции (РЧА).

В настоящее время по объему и технике хирургического вмешательства можно выделить следующие виды оперативного вмешательства: удаление метастаза еди-

ным блоком, тотальное фрагментирование, имплантация резервуара Оммаи, субтотальное удаление.

Полное удаление метастаза является конечной целью и залогом успешного хирургического лечения. Однако удаление опухоли единым блоком не всегда возможно. Существует ряд причин, по которым операция выполняется фрагментарным делением опухоли. К ним относятся размеры опухоли, ее структурная организация (наличие выраженного некротического компонента), значительная васкуляризация и кровоточивость, а также локализация метастаза. Однако при этом методе удаления отмечается наибольшее число локальных рецидивов. Поэтому при возможности необходимо стремиться к блоковому удалению метастаза.

При крупных метастазах кистозной и солидно-кистозной структуры применяется методика имплантации резервуара Оммаи в кистозный компонент опухоли (опция), позволяющая добиться быстрого регресса неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде (1–2–е сутки) и продолжить консервативное лечение той группы пациентов, состояние которых ранее считалось инкурабельным.

Субтотальное удаление метастаза проводится в единичных случаях при невозможности полного, даже фрагментарного, удаления опухоли. Проводится с целью уменьшения размеров опухоли, устранения «масс-эффекта» с целью получения возможности дальнейшего проведения консервативных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия). Однако необходимо учитывать, что неудаленный фрагмент опухоли значительно повышает риск кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

При множественных метастазах приоритет в лечении обычно отдается системной лекарственной терапии (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия, «таргетная» терапия), за исключением случаев, угрожающих жизни пациента или сильно ухудшающих его качество жизни, когда может быть назначено оперативное или радиохирургическое лечение. При единичных (солитарных) метастазах прогноз более благоприятный. В данном случае стараются использовать сочетание разных лечебных факторов: лекарственная терапия, хирургическое удаление, лучевая терапия. В ряде случаев заменой хирургического и/или лучевого воздействия может служить малоинвазивный метод радиохирургии, являющийся технологической вершиной лучевой терапии.

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) предполагает точное подведение к патологическому образованию конформного высокодозного излучения с минимизацией радиационных повреждений здоровой нервной ткани. Она проводится обычно при мозговых метастазах, расположенных в функционально значимых зонах мозговой коры

и глубоких структурах ЦНС, при этом риск СРХ не должен превышать допустимую тяжесть осложнений при хирургическом лечении больных [3]. Размер диаметра, вовлекаемого в облучение — от нескольких миллиметров до 3 см.

Метастазы обычно имеют четкие контуры и сферическую форму, хорошо отграничены от мозговой ткани, что делает их удобными объектами для осуществления СРХ. Смещение же нормальной ткани мозга за пределы зоны облучения позволяет метастатическим очагам оказываться в поле радиохирургического лечения. Для СРХ используют дорогостоящую аппаратуру: «гамма-нож», «кибер-нож» и «линейный ускоритель». Последний воздействует на метастаз мощным пучком электронов. При облучении с помощью «гамма-ножа» прибегают к закреплению головы больного в стереотаксической раме с 210 источниками радиоактивного кобальта. В «кибер-ноже» используется линейный ускоритель, совмещенные автоматизированной системой наведения облучения, что позволяет воздействовать на все структуры организма без жесткой фиксации головы и тела пациента. Результаты лечения на этих установках заметно не отличаются.

Следует отметить, что после радикального удаления очагов в головном мозге, стереотаксической

радиохирургии, комбинированного (хирургического и лучевого) лечения продолжительность жизни больных увеличивается. Значимыми для прогноза исхода заболевания являются тяжесть состояния и возраст пациентов, ответ первичной опухоли на лечебные воздействия, наличие экстракраниальных метастазов.

К 1-му прогностическому классу со средней продолжительностью жизни больных 7,1 мес. относят пациентов с клиническим статусом по шкале Карновского 70 и более, возрастом менее 65 лет, контролируемым эффектом лечения первичного новообразования и отсутствием экстракраниальных метастазов, число таких больных не превышает 3%.

Ко 2-му классу со средней продолжительностью жизни 4,2 мес. относят пациентов с качеством жизни более 70 и наличием одного из следующих факторов: возраст более 65 лет, неконтролируемая первичная опухоль.

Больных со статусом Карновского менее 70 относят к 3-му прогностическому классу со средней продолжительностью жизни 2,3 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгак В. В. // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии; под ред. С. А. Лихачева. — Мн., 2008. — Вып. 10. — С. 26–28.
2. Залуцкий И. В., Жарков В. В., Жаврид Э. А. // Здоровоохранение. — Мн., 2005. — 1 б. — С. 13–19.
3. Самуэльс М. Неврология. — М., «Практика», 1997. — 638 с.
4. Andrews D, Scott C. B., Sperduto P. W. // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 1665–1672
5. Ikeda S, Yamada T, Katsumata N, Hida K, Tanemura K, Tsunematu R, Ohmi K, Sonoda T, Ikeda H, Nomura K. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1998 Jan; Vol. 28 (1): p. 27–29.
6. Isoda H, Takahashi M, Arai T, Ramsey RG, Yokoyama T, Mochizuki T, Yamamoto I, Kaneko M. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. *Neuroradiology.* 1997 Mar; 39 (3): p. 198–202.
7. Kastritis E, Efstathiou E, Gika D, Bozas G, Koutsoukou V, Papadimitriou C, Pissakas G, Dimopoulos MA, Bamias A. Brain metastases as isolated site of relapse in patients with epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2006. — May-Jun; Vol. 16 (3): p. 994–999.
8. Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA, Suh JH. Brain metastases from gynecological cancers: factors that affect overall survival. *Technol Cancer Res Treat.* 2002 Aug; 1 (4): p. 305–310.
9. Park SH, Ro DY, Park BJ, Kim YW, Kim TE, Jung JK, Lee JW, Kim JY, Han CW. Brain metastasis from uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* — 2010 Jun; Vol. 36 (3): p. 701–704.
10. Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilias G, Kalofonos C, Efstathiou E, Karina M, Pavlidis N, Farmakis D, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res.* — 2005. — Sep-Oct; Vol. 25 (5): p. 3553–3558.
11. Piura E, Piura B. Brain metastases from ovarian carcinoma. *ISRN Oncol.* 2011; 2011:527453. Epub 2011 Dec 1.
12. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005. — Vol. 97: p. 142–146.
13. Smith RS, Miller RC. Incidence of brain metastasis in patients with esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011. — May 21; Vol. 17 (19): p. 2407–2410.
14. Tamura S, Takeno A, Miki H, Uchiyama C, Kanemura T, Ono H, Hamanaka M, Suzuki R, Nakahira S, Nakata K, Takeda Y. [Clinical outcomes in patients with brain metastasis from gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011. — Nov; Vol. 38.