



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Kaspars Auslands

DIVU UN VAIRĀKU CEREBRĀLU  
METASTĀŽU KOMPLEKSAS  
ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroķirurģija

Rīga, 2015

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Neiroloģijas un neiroķirurģijas katedras klīniskajā bāzē – Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) klīnikā “Gaiļezers” (nodaļas vadītāji – dr. K. Bicāns, [prof. J. Ozoliņš]) – sadarbībā ar Latvijas Onkoloģijas centra Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīniku (vadītāja – Dr. med. docente O. Utehina) un Staru terapijas nodaļu (vadītāja – Z. Liepa). Radioloģiskā diagnostika un terapijas kontrole galvenokārt veikta Radioloģijas katedras klīniskajā bāzē – RAKUS klīnikā “Gaiļezers” (vadītāja – profesore G. Krūmiņa). Evakuēto cerebrālo metastāžu ģenētiskā analīze veikta sadarbībā ar Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas institūtu (vadītājs – profesors E. Miklaševičs).

Darba zinātniskā vadītāja:

*Dr. med. docente* **Daina Apškalne**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med. asociētā profesore* **Gunta Purkalne**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

*Dr. med.* **Juris Dzenis**, Latvijas Universitāte

*Dr. med. asociētais profesors* **Saulius Rocka**,  
Viļņas universitāte, Lietuva

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2015. gada 10. jūnijā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:  
[www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu.

Promocijas padomes sekretārs:

*Dr. med. docents* **Arvīds Irmejs**

# SATURS

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IEVADS .....                                                                                                                            | 6  |
| 1. MATERIĀLS UN METODES .....                                                                                                           | 13 |
| 1.1. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu<br>grupa .....                                                          | 13 |
| 1.1.1. Pētījuma populācija .....                                                                                                        | 13 |
| 1.1.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums .....                                                                              | 14 |
| 1.2. Radioķirurģiski ārstēto pacientu grupa.....                                                                                        | 16 |
| 1.2.1. Pētījuma populācija .....                                                                                                        | 16 |
| 1.2.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums .....                                                                              | 16 |
| 1.2.3. Radioķirurģijas pielietojuma apraksts .....                                                                                      | 17 |
| 1.2.4. Radioķirurģijas izpildes kvalitātes nodrošināšana .....                                                                          | 18 |
| 1.3. Histoloģiskā materiāla ģenētiskā analīze .....                                                                                     | 19 |
| 1.3.1. DNS izdalīšana no formalīnā fiksētiem un parafrīnā<br>guldītiem audiem.....                                                      | 19 |
| 1.3.2. RL-PĶR/AIK analīze <i>TP53</i> gēna 5.–8. eksonu<br>mutāciju noteikšanai.....                                                    | 19 |
| 1.3.3. <i>TP53</i> gēna 5.–8. eksonu sekvencēšana .....                                                                                 | 21 |
| 1.4. Datu statistiskā analīze .....                                                                                                     | 24 |
| 2. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE .....                                                                                                        | 26 |
| 2.1. Rezultāti un to analīze ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju<br>saņēmušo pacientu grupā.....                                   | 26 |
| 2.1.1. Pacientu grupas raksturojums .....                                                                                               | 26 |
| 2.1.2. Ķirurģiskā pieeja un metastāžu evakuācijas apjoms.....                                                                           | 28 |
| 2.1.3. Perioperatīvas komplikācijas.....                                                                                                | 29 |
| 2.1.4. Pēcoperācijas pacientu klīniskā stāvokļa izvērtējums<br>pēc Karnofska skalas.....                                                | 29 |
| 2.1.5. Postoperatīvās dzīvildzes rādītāji un to ietekmējošo faktoru<br>analīze .....                                                    | 30 |
| 2.1.5.1. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru<br>vienvariantu analīze .....                                                      | 32 |
| 2.1.5.2. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru<br>daudzvariantu analīze.....                                                      | 37 |
| 2.1.6. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu<br>grupu 1., 2., 3. un 4. protokola ārstēšanas gaita un rezultāti.... | 38 |
| 2.2. Rezultāti radioķirurģiski ārstēto pacientu grupā.....                                                                              | 40 |
| 2.3. Cerebrālo metastāžu <i>TP53</i> gēna analīzes rezultāti .....                                                                      | 45 |
| SECINĀJUMI .....                                                                                                                        | 48 |
| PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....                                                                                                          | 49 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| PUBLIKĀCIJAS .....                                   | 50 |
| TĒZES UN UZSTĀŠANĀS STARPTAUTISKĀS KONFERENCĒS ..... | 51 |
| TĒZES UN UZSTĀŠANĀS KONFERENCĒS LATVIJĀ .....        | 52 |
| LITERATŪRAS SARAKSTS .....                           | 53 |
| PATEICĪBAS.....                                      | 55 |

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

| Saīsinājums   | Skaidrojums angļu valodā                          | Skaidrojums latviešu valodā                           |
|---------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>CH</b>     | Chemotherapy                                      | Ķīmijterapija                                         |
| <b>CT</b>     | Computerized Tomography                           | Datortomogrāfijas izmeklējums                         |
| <b>DS-GPA</b> | Diagnosis – specific graded prognostic assessment | Diagnozei specifisks gradēts prognostisks novērtējums |
| <b>FSRT</b>   | Fractionated Stereotactic Radiotherapy            | Frakcionēta stereotaktiska staru terapija             |
| <b>GPA</b>    | Graded prognostic assessment                      | Gradēts prognostisks novērtējums                      |
| <b>GY</b>     | Gray                                              | Grejs                                                 |
| <b>IGRS</b>   | Image-guided radiosurgery                         | Attēlvadīta radioķirurģija                            |
| <b>KPS</b>    | Karnofsky performance scale                       | Karnofska veiktspējas skala                           |
| <b>MRI</b>    | Magnetic Resonance Imaging                        | Magnētiskās rezonanses izmeklējums                    |
| <b>MTS</b>    | Metastasis                                        | Metastāze                                             |
| <b>PKR</b>    | Polymerase chain reaction                         | Polimerāzes ķēdes reakcija                            |
| <b>RPA</b>    | Recursive partitioning analysis                   | Rekursīva sadalījuma analīze                          |
| <b>RT</b>     | Radiotherapy                                      | Staru terapija                                        |
| <b>RTOG</b>   | Radiation Therapy Oncology Group                  | Staru terapijas onkoloģijas grupa                     |
| <b>SRS</b>    | Stereotactic radiosurgery                         | Stereotaktiska radioķirurģija                         |
| <b>TU</b>     | Tumor                                             | Audzējs                                               |
| <b>WBRT</b>   | Whole-brain radiation therapy                     | Visu galvas smadzeņu apstarošana                      |

## IEVADS

Metastāzes galvas smadzenēs ir visbiežāk sastopamā intrakraniālo audzēju forma, kas rodas 10–40% visu vēža slimnieku (7; 15). Smadzeņu metastāžu diagnosticēšanas incidencei ir tendence pieaugt, jo kļuvusi pieejama kvalitatīvi uzlabota diagnostikas aparatūra (daudzslāņu datortomogrāfija un magnētiskā rezonanse), kā arī pagarinās vēža pacientu dzīvildze sakarā ar uzlabojumiem pamatslimības kontrolē un ārstēšanā (16). Metastātisko galvas smadzeņu audzēju grupā pirmo vietu ieņem elpošanas orgānu audzēji (20%), tālāk seko krūts vēzis (15%) un melanoma (10%) (3); no tiem melanomai raksturīga visbiežākā izpausme vairāku cerebrālu metastāžu veidā (14). Atbilstoši literatūras datiem lielam vēža slimnieku skaitam (21–86%) attīstīsies vairākas cerebrālas metastāzes (3; 13).

Diemžēl pacientam šī diagnoze saistās ar sliktāku prognozi gan attiecībā uz paredzamo dzīvildzi, gan arī no dzīves kvalitātes viedokļa. No tā brīža, kopš diagnosticēta cerebrāla metastāze, ja netiek pielietota ārstēšana, pacienti mirst tuvāko mēnešu laikā, progresējot pamatslimībai vai neiroloģiskajiem simptomiem. Vidējās dzīvildzes prognoze pacientiem ar vairākām cerebrālām metastāzēm parasti ir slikta (2,3–7,1 mēneši), un pielietotās paliatīvās terapijas mērķis ir nodrošināt iespējami optimālu dzīves kvalitāti (17). Vēža diagnozes noteikšanas laikā metastāzes smadzenēs ir arvien biežāks saslimstības un mirstības, kā arī kognitīvo traucējumu iemesls (2; 10).

Ilgstoši bija izplatīts uzskats, ka diagnoze „cerebrālas metastāzes” nozīmē terminālu vēža stadiju, un tālākais ārsta uzdevums ir tikai nodrošināt pacientam adekvātu paliatīvu ārstēšanu. Onkologam bija problemātiski ieteikt terapiju, ņemot vērā faktu, ka vairums ķīmijterapijas preparātu nevar šķērsot hemoencefālo barjeru. Neiroķirurgi šādā gadījumā, visdrīzāk, operēja tikai solitāru, ķirurģiski viegli pieejamu, simptomātisku metastāzi, bet staru terapiju

ordinēja paliatīvu visu galvas smadzeņu apstarošanu, tādējādi veidojās jaunas metastāzes un saslimšana turpināja progresēt.

Taču, kļūstot pieejamām jaunām tehnoloģijām, cerebrālu metastāžu ārstēšanā vērojams straujš progress. Arī Latvijā, uzlabojoties neiroķirurģiskajiem instrumentiem un operācijas plānošanas un veikšanas ierīcēm, un no 2010. gada kļūstot pieejamam bezrāmja, attēl vadītam stereotaktiskās radioķirurģijas aprīkojumam, ir visi nosacījumi tam, lai cerebrālo metastāžu slimniekiem varētu nodrošināt mūsdienīgu kompleksu ārstēšanu.

Mūsu pētījumā tika iekļauta nodaļa par 40 ķirurģisku un kompleksu terapiju saņēmušiem divu un vairāku cerebrālu metastāžu pacientiem, kā arī par pirmajiem 16 Latvijā radioķirurģiski ārstētajiem pacientiem ar vienu un vairākām cerebrālām metastāzēm. Jāuzsver, ka arī vienas metastāzes radioķirurģiskas ārstēšanas rezultāti ir ļoti būtiski pacientiem ar divām un vairākām metastāzēm, jo, pielietojot radioķirurģisku ārstēšanu, svarīgāks par metastāžu skaitu ir ārstētās patoloģijas kopējais tilpums (piemēram, līdzvērtīgi tilpuma rādītāji var būt divām mazām un vienai lielai metastāzei), un gadījumos, kad pacientam ar divām vai vairākām metastāzēm ķirurģiski neizdodas evakuēt visus mezglus, tālākai radioķirurģiskai terapijai var pakļaut vienu vai vairākas no atlikušajām cerebrālajām metastāzēm.

Jāpiemin arī, ka labāki prognostiskie parametri var būt nozīmīgi, izvēloties vispiemērotākos ārstēšanas veidus. 1997. gadā *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* publicēja rekursīva sadalījuma analīzes (*RPA*) (statistiska metode pacientu klasificēšanai) rezultātus par pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs, iedalot pacientus trijās prognostiskās grupās un šo grupējumu pamatojot ar tādiem mainīgajiem parametriem kā vecums, *KPS* rādītāji un ekstrakraniālās slimības smagums (6). 2008. gadā *RPA* klasifikācija vispārējā onkoloģijā tika papildināta ar vairākiem citiem faktoriem un izveidota

*GPA (graded prognostic assessment)* (18) klasifikācija. Tās pamatā ir *RPA* klasifikācija, kas tika papildināta ar vairākiem kritērijiem, kuri precīzāk ļauj noteikt pacienta iespējamo prognozi. *GPA* sistēma ir līdzvērtīga *RPA* sistēmai, bet tā ir mazāk subjektīva un vieglāk lietojama. Papildus pamatkritērijiem šeit tiek ņemts vērā arī diagnosticēto cerebrālo metastāžu skaits, pieņemot, ka pacienti ar 1–3 metastāzēm dzīvo ilgāk, nekā pacienti ar multiplu metastāžu disemināciju. Atbilstoši *GPA* tiek novērtēts pacienta vecums, *KPS* rādītāji, ekstrakraniālu metastāžu klātienē un metastāžu skaits (viena, divas, trīs un vairāk nekā trīs). Turklāt pavisam nesen – 2010. gadā – ir izstrādāta diagnozei specifiska *GPA* klasifikācija (*DS-GPA*) (19), kas ļauj individualizēt paredzamās dzīvildzes prognozēšanu. Tas sadala šos faktorus, papildus ņemot vērā histoloģisko metastāzes diagnozi. Tā, piemēram, sīkšūnu plaušu vēža un nesīkšūnu plaušu vēža prognostiskie faktori ietver 4 faktorus, turpretī krūšu un gastrointestinālā vēža vienīgais būtiskais faktors ir *KPS* rādītāji. Jāpiemin, ka arī šai sistēmai ir trūkumi, – kā piemēru minot pacientu grupu, kurā primārais audzējs nav zināms. Tas nozīmē, ka tuvākās nākotnes jautājums ir šīs prognostiskās sistēmas uzlabošana, pilnveidošana un ieviešana klīniskajā praksē, lai, pirms galīga lēmuma pieņemšanas par to, cik radikāla būtu pacientam piedāvātā ārstēšanas izvēle, lēmums būtu individuāls un tiktu balstīts uz daudzu faktoru kopumu.

Nelielā skaitā literatūras avotu ir pieejami dati par to, ka evakuēto cerebrālo metastāžu histoloģiskā materiāla ģenētiskās analīzes informācija var būt noderīga pēcooperācijas dzīvildzes prognozei (4; 11; 12). *TP53* ir tumoru supresijas gēns, un mutācijas šajā gēnā izraisa audzēja supresijas spējas zudumu. Lai gan ir pagājuši vairāk nekā 20 gadu kopš tika atklātas pirmās *TP53* gēna mutācijas, tomēr tā statusa novērtējums nenodrošina skaidras tā klīniskā pielietojuma indikācijas. Lielākās grūtības rada plašā mutāciju un metodoloģisko pieeju heterogenitāte mutāciju izvērtēšanā, nav pieejami arī

vienoti kritēriji *TP53* gēna statusa novērtēšanā attiecībā uz diagnozi un prognozi. Mūsu pētījuma ietvaros pirmo reizi Latvijā tika veikta ķirurģiski evakuēto cerebrālo metastāžu ģenētiskā materiāla izvērtēšana klīniski nozīmīgu *TP53* gēna mutāciju konstatācijai, kā arī iegūto datu analīze.

Mūsu veiktais pētījums (iekļauti 40 pacienti) devis nozīmīgu ieguldījumu divu un vairāku cerebrālo metastāžu ārstēšanas metožu izstrādē, jo, ņemot vērā divu un vairāku cerebrālo metastāžu ķirurģiskas ārstēšanas augsto sarežģītības pakāpi un slikto dzīvildzes prognozi, pasaules vadošajos literatūras izdevumos apkopotajos pētījumos pārsvarā iekļauts neliels pacientu skaits. Parasti tie ir 30–60 pētījumā iekļauti ķirurģiski ārstēti pacienti ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm (1; 5; 8; 9).

Mūsdienīga pieeja cerebrālu metastāžu ārstēšanā ir vērsta uz pieejamo ārstēšanas metožu (ķirurģiska terapija, radioterapija un ķīmijterapija) adekvātu kombināciju, lai nodrošinātu pacientu dzīves kvalitātes, funkcionalitātes saglabāšanu un dzīvildzes pagarināšanu. Pēdējo divdesmit gadu laikā pasaules literatūrā ir ieteiktas daudzas vadlīnijas un protokoli multidisciplinārai cerebrālu metastāžu ārstēšanas pieejai, taču joprojām lēmumu pieņemšana klīniskajā praksē ir saistīta ar neatbildētiem jautājumiem. Tādēļ nepieciešama turpmāka pētījumu veikšana un rezultātu apkopošana, jo īpaši pacientiem ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm.

## **Promocijas darba struktūra**

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darbam ir šādas sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotā literatūra. Zinātniskā darba kopējais apjoms ir 116 lappuses; tajā iekļautas 16 tabulas un 43 attēli.

## Darba mērķis

Savstarpēji salīdzināt un statistiski izanalizēt divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu ķirurģiskas un kombinētas ārstēšanas iespējas un rezultātus, kā arī izvērtēt pirmos galvas smadzeņu metastāžu radioķirurģiskas ārstēšanas rezultātus Latvijā.

## Darba uzdevumi

1. Apkopot divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu ķirurģiskās ārstēšanas taktiku un rezultātus.
2. Novērtēt dažādu faktoru ietekmi uz pēcoperācijas dzīvildzes garumu.
3. Izvērtēt dzīvildzes rādītāju atšķirības, veicot radikālu vai daļēju galvas smadzeņu metastāžu evakuāciju.
4. Izanalizēt ārstēšanas rezultātus pacientiem, kuriem tika veikta daļēja galvas smadzeņu metastāžu evakuācija ar pielietotu kompleksu terapiju (*WBRT* vai *WBRT* un ķīmijterapiju) pēcoperācijas periodā.
5. Izvērtēt galvas smadzeņu metastāžu radioķirurģiskas ārstēšanas pirmos rezultātus Latvijā.
6. Identificēt klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas cerebrālās metastāzēs un noteikt to saistību ar pēcoperācijas dzīvildzi.

## Darba hipotēzes

1. Divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu ārstēšanas rezultāti korelē ar veiktās ķirurģiskās manipulācijas radikalitāti.
2. Ķirurģiska divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu evakuācija nav saistīta ar paaugstinātu pēcoperācijas morbiditāti un mortalitāti.

3. Mērķtiecīgas kombinētas terapijas pielietojums saglabā pacientu funkcionalitāti un pagarina dzīvildzi pacientiem ar divām un vairākām smadzeņu metastāzēm arī pēc metastāžu daļējas evakuācijas.
4. Radioķirurģiskas staru terapijas pielietojumam nelielu (līdz 3 cm diametrā) galvas smadzeņu metastāžu terapijā ir pozitīvs efekts.

## **Pētījuma aktualitāte, novitāte un praktiskā nozīme**

1. Apkopoti un analizēti ārstēšanas rezultāti tiem pacientiem ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm, kuriem veikta metastāžu ķirurģiska un kompleksa ārstēšana.
2. Apkopoti un analizēti ārstēšanas rezultāti pirmajiem 16 Latvijā radioķirurģiski ārstētajiem cerebrālo metastāžu pacientiem.
3. Precizēti pēcoperācijas dzīvildzes prognostiskie parametri pacientiem, kuriem ir divas un vairākas cerebrālas metastāzes.
4. Pētījuma ietvaros pirmo reizi Latvijā tika veikta ķirurģiski evakuēto cerebrālo metastāžu ģenētiskā materiāla izvērtēšana klīniski nozīmīgu *TP53* gēna mutāciju konstatācijai, kā arī iegūto datu analīze.
5. Izstrādāti ieteikumi to slimnieku pielietojamās terapijas taktikas izvēlei, kuriem konstatētas divas un vairākas cerebrālas metastāzes.

## **Personīgais ieguldījums**

Darba autors ir patstāvīgi apkopojis informāciju par pētījumā iekļautajiem pacientiem, aizpildot speciāli pētījumam izstrādātu anketu, kā arī apkopojis, sistematizējis un analizējis pacientu klīniskos datus, izmantojot medicīnisko dokumentāciju.

Divu un vairāku cerebrālu metastāžu ķirurģiskajā ārstēšanas etapā autors bijis operācijas veicējs vai asistents. Autors piedalījies arī kompleksas terapijas plānošanā un slimnieku simptomātiskās terapijas un novērošanas veikšanā.

## MATERIĀLS UN METODES

### 1.1. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupa

#### 1.1.1. Pētījuma populācija

Retrospektīva (2005.–2011.) Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīniskas „Gaiļezers” operēto divu un vairāku cerebrālo metastāžu slimnieku slimības vēsturu analīze.

Iekļaušanas kritēriji pacientu dalībai pētījumā bija šādi:

- diagnosticētas divas vai vairākas cerebrālas metastāzes;
- veikta ķirurģiska visu cerebrālo metastāžu mezglu vai daļēja cerebrālo metastāžu mezglu evakuācija;
- preoperatīvi pacienta klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas –  $\geq 60$  ballēm;
- pacienta vecums –  $\geq 18$  gadiem;
- veikta maksimāli iespējama izmeklēšana primārā audzēja diagnosticēšanai un izvērtēšanai;
- histoloģiski apstiprināta cerebrālās metastāzes diagnoze;
- pieejama informācija par pēcoperācijas dzīvildzes garumu;
- pieejami dati par veiktas postoperatīvas kompleksas terapijas gaitu un rezultātiem;
- pieejami evakuēto cerebrālo metastāžu histoloģiskie preparāti ģenētiskās analīzes veikšanai.

Pacienta dzimumam, primārajam audzējam un iegūtajai histoloģiskajai diagnozei nebija nozīmes iekļaušanas kritēriju izvirzīšanā.

Izslēgšanas kritēriji pacientu dalībai pētījumā bija šādi:

- preoperatīvi pacienta klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas – < 60 ballēm;
- metastāzes lokalizācija galvas smadzeņu stumbra rajonā;
- blakusslimības, kas neļauj veikt ķirurģisku un kombinētu terapiju atbilstoši plānotajam protokolam;
- karcinomatoza meningeāla procesa diseminācija.

Pacienti tika ārstēti saskaņā ar turpmāk minētajiem protokoliem:

- ✓ 1. protokols. Tikai ķirurģiska visu diagnosticēto cerebrālo metastāžu evakuācija;
- ✓ 2. protokols. Tikai ķirurģiska, daļēja simptomātisko cerebrālo metastāžu evakuācija;
- ✓ 3. protokols. Daļēja ķirurģiska simptomātisko metastāžu evakuācija un visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT);
- ✓ 4. protokols. Daļēja ķirurģiska simptomātisko metastāžu evakuācija, visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) un ķīmijterapija.

### **1.1.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums**

Tika izveidota datubāze, kurā tika apkopoti katra slimnieka turpmāk minētie parametri: vecums, dzimums, primārās saslimšanas veids, diagnosticēto cerebrālo metastāžu skaits, pamatslimības kontrole, cerebrālo metastāžu prezentācija (metahroni / sinhroni), kraniotomiju skaits un veids, ķirurģiskās evakuācijas apjoms, pēcoperācijas komplikācijas, pēcoperācijas periodā saņemtā staru terapija un ķīmijterapija, pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji katram pacientam.

Pacientu funkcionālo stāvokli iestāšanās laikā stacionārā un izrakstīšanās laikā no tā izvērtēja, izmantojot Karnofska skalu (KPS).

Visi pacienti pēc *Gaspar et al.* atbilstoši tika sadalīti *RTOG RPA* (*Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis*) klasēs: I klase – pacienti, kuru klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas atbilst vismaz 70 ballēm un kuri ir jaunāki par 65 gadiem, ar kontrolētu pamatslimību un metastāzēm tikai galvas smadzenēs; II klase – pacienti, kuru klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas atbilst vismaz 70 ballēm, bet kuri ir vai nu vecāki par 65 gadiem vai ar nekontrolētu pamatslimību vai arī ar metastāzēm ne tikai smadzenēs, bet arī citos orgānos; III klase – pacienti, kuru klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas atbilst mazāk par 70 ballēm.

Laika periodā no 2005. līdz 2011. gadam visi pacienti tika operēti plānveida kārtā un perioperatīvi saņēma antibiotikas, antikonvulsantus un steroīdus. Visās operācijās tika pielietotas šādas metodes:

- 1) neironavigācija, lai nodrošinātu precīzu pieeju metastāzei un atvieglotu tās intraoperatīvu lokalizēšanu un saudzīgu un direktu pieeju;
- 2) kavitrona ultraskaņas aspirācijas sistēma metastāzes tilpuma samazināšanai, kas atviegloja metastāzes rezekciju „*en block*” manierē;
- 3) operācijas mikroskops gadījumos, kad metastāzes lokalizējās subkortikāli vai paramediāni.

Tika izvērtētas un reģistrētas pēcoperācijas komplikācijas. Nāves iestāšanās 30 dienu laikā pēc operācijas tika uzskatīta par perioperatīvu mortalitāti. Pirms operācijas un izrakstīšanās laikā no stacionāra tika reģistrēts pacienta klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas.

Pēcoperācijas dzīvildzes rādītāju izvērtēšanai tika izmantoti pieejamie iedzīvotāju reģistra dati (dzīvildze tika aprēķināta no operācijas veikšanas brīža līdz pētījuma pabeigšanas brīdim vai nāves iestāšanās datumam).

## **1.2. Radioķirurģiski ārstēto pacientu grupa**

### **1.2.1. Pētījuma populācija**

Retrospektīva (2010.–2012.) Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikas radioķirurģisku terapiju saņēmušo cerebrālo metastāžu slimnieku slimības vēsturu analīze.

### **1.2.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums**

Tika izveidota datubāze, kurā tika apkopoti turpmāk minētie katra slimnieka parametri: vecums, dzimums, primārās saslimšanas veids, slimnieka klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas, diagnosticēto cerebrālo metastāžu skaits, saņemtā radioķirurģiskā terapija vai frakcionētā radioķirurģiskā ārstēšana kombinācijā ar vai bez visu galvas smadzeņu apstarošanas, staru devas tilpums un robežas.

Plānotais radioķirurģiskajā ārstēšanā lietojamais mērķa tilpums tika aprēķināts, izmantojot *GammaPlan* programmu. Summārais paredzamā mērķa ārstēšanas tilpums katram pacientam bija skaitlis, ko veidoja saskaitītas katras atsevišķas staru terapiju saņēmušās metastāzes tilpumu summa.

Pēc pielietotās ārstēšanas pacienti tika novēroti ar magnētiskās rezonanses kontrastizmeklējumiem 6–8 nedēļas pēc radioķirurģiskās ārstēšanas pārtraukšanas un pēc tam katrus nākamos 3 mēnešus līdz pētījuma beigām vai pacienta nāvei.

Par pielietotās stereotaktiskās radioķirurģijas efektivitāti tika definēti ārstēto cerebrālo metastāžu magnētiskās rezonanses izmeklējumu rezultāti, un tie tika iedalīti turpmāk minētajās četrās grupās:

1) veidojuma rezorbcija (VR) – pilnīga kontrastvielu krājošas metastāzes mezgla uzsūkšanās;

2) metastāzes daļēja rezorbcija (DR) – kontrastvielu krājošas metastāzes mezgla izmēru samazināšanās  $> 50 \%$ ;

3) kontrolēta saslimšana (KS) – kontrastvielu krājošas metastāzes dimensionāla nemainība vai izmēru samazināšanās  $< 50\%$ ;

4) metastāzes progresija (MP) – kontrastvielu krājošas metastāzes izmēru palielināšanās  $> 25\%$ .

Pēc saņemtas radioķirurģiskās ārstēšanas dzīvildzes rādītāju izvērtēšanai tika izmantoti pieejamie iedzīvotāju reģistra dati (dzīvildze tika aprēķināta no radioķirurģiskās ārstēšanas veikšanas brīža līdz pētījuma pabeigšanas brīdim vai nāves iestāšanās datumam).

### 1.2.3. Radioķirurģijas pielietojuma apraksts

Datortomogrāfijas (DT) un terapijas laikā pacienti tika imobilizēti, izmantojot *BrainLAB* neinvazīvo stereotaktisko imobilizācijas maskas sistēmu.

Bija pieejams katra pacienta magnētiskās rezonanses tomogrāfijas (MRT) attēls, lai varētu noskaidrot mērķa tilpumu. Audzēju iezīmēja ar MRT attēla palīdzību, un pēc tam tika veikta kopīga DT un MRT attēlu reģistrācija, lai pārnestu mērķa tilpumu uz DT attēliem, ko izmantoja devas aprēķinam. Klīnisko mērķa tilpumu (CTV) definēja kā summāro mērķa tilpumu (GTV) apkopojumu, iezīmētu MRT attēlos, kā arī DT attēlos. Subklīniskam paplašinājumam netika pievienotas noteiktas robežas. Plānotā mērķa tilpuma (PTV) robeža visos virzienos bija 1 mm, tā pievienota CTV.

Stereotaktiskā radioķirurģija (SRS) tika plānota ar *Eclipse<sup>TM</sup>* (Varian Medical Systems INC, USA) terapijas plānošanas sistēmu (TPS), izmantojot volumetrisko intensitātes modulēto devas ievadīšanu ar *RapidArc<sup>TM</sup>*

(*Varian Medical Systems INC, USA*) vai intensitātes modulēto staru terapiju (*IMRT*) ar 7–9 intensitātes modulētiem terapijas laukiem. Ārstēšanas plāns tika normalizēts līdz 80% izodevas līnijai, un normalizētā 100% izodevas līnija ietvēra *PTV*. *SRS* veikšanai tika izmantots lineārais paātrinātājs *NovalisTx™*, kas aprīkots ar augstas izšķirtspējas daudzplātņu kolimatoru (*MLC 120HD*). Visi plāni tika ievadīti, izmantojot fotonu enerģiju 6 MV un devas ātrumu 1000 monitora vienību (*MU*) minūtē. Pacienta novietojuma koriģēšanai tika izmantota *ExacTrac® 6D* (3 transversālu virzienu un 3 rotāciju) *IGRT (Image–Guided Radiotherapy*; apstarošana pēc attēla) sistēma (*BrainLAB GMBH, Munich, Germany*).

#### **1.2.4. Radiokirurģijas izpildes kvalitātes nodrošināšana**

Visi ārstēšanas plāni no dozimetriskā viedokļa tika apstiprināti kompleksā verifikācijas procedūrā, kas ietvēra devas plaknes mērījumus un punkta devas mērījumus fantomā un *Winston-Lutz* testā. Devas plaknes mērījumus veica, izmantojot *Gafchromic EBT2* filmiņas beigu novērtējumā iesaistītā gamma indeksa metodi. Kopumā rezultātus uzskatīja par pieņemamiem, ja vairāk nekā 90% novērtēto punktu atbilda gamma kritērijiem 1 mm/5%. Punktu devas mērījumus veica, izmantojot precīzo 3D (*PTW, Freiburg, Germany*) jonizācijas kameru. Punktu devas mērījumu tolerances līmeni noteica 3% intervālā. Ārstēšanas vienību uzskatīja par atbilstošu terapijas veikšanai, ja izocentra lauks, kas noteikts *Winston-Lutz* testā, nepārsniedza 1 mm.

### 1.3. Histoloģiskā materiāla ģenētiskā analīze

#### 1.3.1. DNS izdalīšana no formalinā fiksētiem un parafinā guldītiem audiem

DNS izolēšanai no formalinā fiksētiem un parafinā guldītiem audiem izmantoja DNS reaģentu komplektu (*QIAamp DNA FFPE Tissue Kit*, Qiagen, Vācija) saskaņā ar ražotāja instrukciju.

#### 1.3.2. RL-PĶR/AIK analīze TP53 gēna 5.–8. eksonu mutāciju noteikšanai

1.3.2.1. tabula

##### Praimeri polimerāzes ķēdes reakcijai (PĶR)

| Gēns | Praimeris                  | Eksons | Hibr. temp., °C |
|------|----------------------------|--------|-----------------|
| TP53 | CAACTCTGTCTCCTTCCTCTTCCTAC | 5A     | 58              |
|      | AGCCATGGCACGGACGCG         |        | 58              |
|      | CTCCTGCCCCGGCACCCGC        | 5B     | 58              |
|      | CTAAGAGCAATCAGTGAGGAATCAGA |        | 58              |
|      | CAACCACCCTTAACCCCTCCT      | 6      | 58              |
|      | AGACGACAGGGCTGGTTGC        |        | 58              |
|      | AGGCGCACTGGCCTCATC         | 7      | 58              |
|      | GAGGCTGGGGCACAGCA          |        | 58              |
|      | GACCTGATTTCCTTACTGCCTCTTG  | 8      | 58              |
|      | AATCTGAGGCATAACTGCACCCTT   |        | 58              |

Izmeklēšanas procedūras gaita aprakstīta turpmāk minēto darbību veikšanas secībā.

Praimeri PĶR reakcijai. Vienai reakcijai nepieciešams viens praimeru pāris, kas amplificē PĶR produktu, kurš satur *TP53* gēna eksonu un daļu introna un splaisinga vietu.

Katru paraugu sagatavo tripletā, lai izslēgtu pilināšanas kļūdu un analīze būtu precīzāka.

Nepieciešamos reaģentus pirms procedūras uzsākšanas izņem no saldētavas un atkausē. Ja nepieciešams, reaģentus centrifugē, nodrošinot to optimālu izlietojumu.

Sagatavo PĶR maisījumu (sastāvs norādīts vienai reakcijai):

|                                         |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| 10 × <i>PCR</i> buferšķīdums            | 2 µl;       |
| 10 mM <i>dNTP</i> maisījums             | 0,4 µl;     |
| 50 mM $MgCl_2$                          | 0,4 µl;     |
| praimeris 1                             | 0,4 µl;     |
| praimeris 2                             | 0,4 µl;     |
| <i>Syto 9</i>                           | 2 µl;       |
| DNS                                     | 10 ng;      |
| <i>Taq</i> polimerāze <i>Speed Star</i> | 0,5 U;      |
| H <sub>2</sub> O                        | līdz 20 µl; |

Sagatavoto PĶR maisījumu izkaldē 0,2 ml mēģenēs vai arī ierīces *Rotor-Gene 6000* pielāgotos diskos, kas noslēdzami ar termiski pielīmējamu plēvi.

Ierīces *Rotor-Gene 6000* disku ievieto diska turētājā un uzliek diska fiksējošo gredzenu.

Ieslēdz datoru un PĶR reālā laika noteikšanas ierīci *Corbett-Research 6000*.

Aktivizē programmu *Rotor-gene 6000 Series Software 1.7*.

Ieslēdz programmā ikonu „New run”:

|     |          |                    |            |
|-----|----------|--------------------|------------|
| PĶR | 95 °C    | 10 sekundes        |            |
|     | 65 °C    | 5 sekundes         | ×10        |
|     | 72 °C    | 20 sekundes        |            |
|     | 95 °C    | 1 sekunde          |            |
|     | 72 °C    | 1 minūte           |            |
| AIK | 72–86 °C | 2 sekundes uz soli | 0,1 %/solī |

### 1.3.3. *TP53* gēna 5.–8. eksonu sekvenēšana

Izmeklēšanas procedūras gaita aprakstīta turpmāk minēto darbību veikšanas secībā.

Polimerāzes ķēdes reakcijas (*PCR* jeb PĶR) fragmenta sagatavošana sekvenēšanas reakcijai.

Praimeri PĶR reakcijai norādīti 1.3.2.1. tabulā. Vienai reakcijai nepieciešams viens praimeru pāris, kas amplificē PĶR produktu, kurš satur vienu vai vairākus eksonus un daļu introna un splaisinga vietu.

Sagatavo PĶR maisījumu (sastāvs norādīts vienai reakcijai):

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| 10 × PCR buferšķīdums | 5 µl   |
| 10 mM dNTP maisījums  | 0,5 µl |
| praimeris 1           | 1 µl   |
| praimeris 2           | 1 µl   |

|                       |            |
|-----------------------|------------|
| DNS                   | 50 ng      |
| <i>Taq</i> polimerāze | 1 U        |
| H <sub>2</sub> O      | līdz 50 µl |

PĶR maisījumu pa 50 µl izkļiedē vienā PĶR platē un aiztaisa ar plates plēvi.

PĶR plati ievieto ciklerā un izvēlas turpmāk minēto programmu:

|         |             |        |
|---------|-------------|--------|
| 95 °C   | 5 minūtes   | } × 40 |
| 95 °C   | 30 sekundes |        |
| 58 °C * | 45 sekundes |        |
| 72 °C   | 40 sekundes |        |
| 72 °C   | 3 minūtes   |        |
| 40 °C   | pauze       |        |

\* Hibridizācijas temperatūras dažādiem praimeru pāriem parādītas

2.1.1. tabulā.

PĶR fragmentu attīrīšanai izmanto *MinElute 96UF PCR Purification Kit*, ievērojot ražotāja instrukcijas.

Pēc paraugu attīrīšanas tiek mērīta koncentrācija ar *NanoDrop 1000* spektrofotometru. Paraugu koncentrācijai pēc attīrīšanas jābūt 5 ng/µl. Vienai sekvenēšanas reakcijai nepieciešams 7,5 ng PĶR produkta. Ja koncentrācija ir lielāka kā nepieciešams, attīrīto PĶR produktu atšķaida ar destilētu ūdeni līdz nepieciešamai koncentrācijai; savukārt mazākas koncentrācijas gadījumā sekvenēšanas reakcijai pievieno lielāku PĶR produkta tilpumu, attiecīgi samazinot ūdens daudzumu uz vienu reakciju.

DNS sekvenēšanas reakcijai tiek izmantots tikai viens praimeris no praimeru pāra, kas izmantots PĶR produkta iegūšanai (1.3.2.1. tabula).

Sagatavo sekvenēšanas reakcijas maisījumu (sastāvs norādīts vienai reakcijai):

|                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| sekvenēšanas buferšķīdums            | 2 µl    |
| <i>Big Dye v3.1.</i>                 | 0,15 µl |
| praimeris                            | 1 µl    |
| PĶR produkts (koncentrācija 5 ng/ul) | 3 µl    |
| H <sub>2</sub> O                     | 3,85 µl |

Sekvenēšanas reakcijas maisījumu izklidē pa 10 µl PĶR platē.

PĶR plati ievieto ciklerā un izvēlas attiecīgu programmu:

|       |             |      |
|-------|-------------|------|
| 95 °C | 1 minūte    |      |
| 94 °C | 25 sekundes |      |
| 58 °C | 20 sekundes | × 30 |
| 60 °C | 30 sekundes |      |
| 72 °C | 40 sekundes |      |
| 40 °C | 5 minūtes   |      |

Sekvenēšanas reakcijas produktu attīrīšana:

Sagatavotajam produktam platē katrā bedrītē pievieno 1  $\mu\text{l}$  NaOAc un 20  $\mu\text{l}$  96% etanola.

Plati ievieto *Eppendorf* centrifūgā un centrifugē 40 minūtes 4 °C temperatūrā pie 3200 rpm apgriezieniem.

Nolej etanola / NaOAc maisījumu, plati novieto uz filtrpapīra centrifūgā otrādi un centrifugē 2–3 sekundes.

Katrā bedrītē pievieno 70  $\mu\text{l}$  70% etanola un centrifugē 15 minūtes 4 °C temperatūrā pie 3200 rpm apgriezieniem.

Nolej etanolu un ieliek 1 minūti 95 °C temperatūrā, lai iztvaiko liekais etanols.

Pievieno 10  $\mu\text{l}$  formamīda un aiztaisa ar plates plēvi.

PQR plati ieliek ciklerā un izvēlas attiecīgu programmu:

95 °C      2 minūtes

40 °C      5 minūtes.

Sekvenēšanai tiek izmantots 36 cm garš kapilārs un polimērs POP-7 ar *Applied Biosystems* ieteiktajiem standartapstākļiem elektroforēzei.

#### 1.4. Datu statistiskā analīze

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas *IBM SPSS v.21*. Kvantitatīvie mainīgie lielumi tika aprakstīti ar centrālās tendences rādītājiem – modu ( $M_o$ ), aritmētisko vidējo ( $M$ ) un standartnovirzi ( $SD$ ). Gadījumos, kad datu sadalījums krasi atšķiras no normālsadalījuma, tika aprēķināta mediāna ( $Me$ ), pirmā ( $Q_1$ ) un trešā ( $Q_3$ ) kvartīle un starpkvartīļu izkliedes amplitūda ( $\Delta Q$ ).

Kvantitatīvo pazīmju statistiskā efekta novērtēšanai, pielietojot Koena „d” vērtību (*Cohen's d*), tika izmantots šāds efekta iedalījums:

- 0,1–0,20 (mazs)
- 0,20–0,50 (vidējs)
- > 0,50 (liels).

Normālsadalījuma atbilstības pārbaudei tika izmantots Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) tests.

Par būtiskuma līmeni  $\alpha$  tika izvēlēta vērtība 0,05; tādējādi statistisko testu aprēķinātā p-vērtība, kas mazāka par 0,05, tiek uzskatīta par statistiski ticamu. Ja statistiskajā testā iegūtā p-vērtība būs lielāka par būtiskuma līmeni, tad nulles hipotēze netiek noraidīta. Ja testā iegūtā p-vērtība būs mazāka par būtiskuma līmeni, tad nulles hipotēze tiek noraidīta un pieņemta alternatīvā hipotēze. Statistiskā testa rezultāta pierakstā tika norādīta precīza p-vērtība un 95% ticamības intervāla (TI) robežas.

Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie lielumi tika raksturoti kā skaits un procentuālā proporcija.

Kategoriskās jeb kvalitatīvās neatkarīgās pazīmes tika salīdzinātas ar Pīrsona  $\chi^2$  (*Pearson chi square*) testu vai Fišera (*Fisher*) eksakto testu atbilstoši to lietošanas nosacījumiem.

Kategorisko datu analīzei statistiskā efekta novērtēšanai tika izmantota Krāmera V (*Cramer's V*) vērtība ar šādu iedalījumu:

- 0,1–0,3 (mazs)
- 0,3–0,5 (vidējs)
- > 0,5 (liels).

Dzīvildzes rādītāju analīze tika veikta, izmantojot Kaplana-Meijera (*Kaplan-Meier*) metodi ar *log-rank* testu un Koksa (*Cox*) proporcionālo draudu regresijas (*proportional hazards regression*) modeli.

## **2. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE**

### **2.1. Rezultāti un to analīze ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupā**

#### **2.1.1. Pacientu grupas raksturojums**

Laika periodā no 2005. līdz 2011. gadam 40 pacientiem ar divām un vairāk cerebrālām metastāzēm tika veikta viena vai vairākas kraniotomijas vienas operācijas laikā. Pacientu vidējais vecums ir 58,13 gadi (standartnovirze – 10,56). Minimālais vecums ir 35 gadi, bet maksimālais – 82 gadi, vecuma amplitūda ir 47 gadi. Modālais jeb visbiežāk sastopamais vecums ir 51 gads, vidējais vecums – 56 gadi. Pirmā vecuma kvartīle ir 51 gads, trešā vecuma kvartīle – 67 gadi, vecuma starpkvartīļu izkliedes amplitūda ir 16 gadi, kas nozīmē, ka 50% pacientu ir vecumā no 51 līdz 67 gadiem. No pētījumā iekļautajiem 40 pacientiem 20 pacienti (50%) bija sievietes un 20 pacienti (50%) – vīrieši. Sieviešu vidējais vecums (SD) ir 54,15 (8,81), bet vīriešu vidējais vecums (SD) – 62,10 (10,87) gadi.

Biežākās primārā vēža histoloģiskās formas bija melanoma (n = 15) un krūts vēzis (n = 9).

Lielākajai daļai – 23 pacientiem (57,5%) – bija pieejami dati par kontrolētu pamatslimību, turpretī 17 pacientiem (42,5%) tika konstatēta pamatslimības progresija.

Savukārt 24 slimniekiem (60%) bija vērojama metahrona metastāžu attīstība, 11 gadījumos (27%) smadzeņu metastāzes tika diagnosticētas sinhroni ar pamatslimību, bet 5 gadījumos (13%) primārais saslimšanas avots netika diagnosticēts.

Pirms paredzētās operatīvās ārstēšanas visiem pacientiem tika veikta neiroloģiskā statusa izvērtēšana un tika iegūti šādi rezultāti: 23 pacientiem (57,5%) pirms operācijas novērota neiroloģiskā perēkļa simptomātika, turpretī 17 pacienti bija bez neiroloģiska deficīta, taču diagnosticēt cerebrālu metastāžu klātieni ļāva paaugstināta intrakraniālā spiediena simptomātika ( $n = 10$ ), kas izpaudās kā galvassāpes, slikta dūša un vemšana. Savukārt 5 no 17 slimniekiem saslimšana izpaudās ar krampju lēkmēm (ģeneralizētām vai parciālām), bet 2 slimniekiem cerebrālās metastāzes konstatēja, veicot plašu izmeklēšanu saistībā ar pamatslimību. 18 pacientu (45%) klīniskais stāvoklis pirms operatīvas ārstēšanas pēc Karnofska skalas bija  $\geq 70$  ballēm.

Iedalot pacientus pa *RPA* klasēm, *RPA* I klasei atbilda 10 pacientu dati, *RPA* II klasei – 8 pacientu dati, bet *RPA* III klasei – 22 pacientu dati.

Atbilstoši magnētiskās rezonanses kontrastizmeklējuma rezultātiem 24 pacientiem cerebrālās metastāzes lokalizējās kādā no smadzeņu pusložu rajoniem, bet 3 pacientiem metastāzes lokalizējās kādā no anatomiski dziļas un klīniski izteikti nozīmīgas lokalizācijas vietām (bazālajos ganglijos, *thalamus*, smadzeņu stumbrā, *corpus callosum*, smadzenīšu puslodēs). Savukārt 13 pacientiem metastāzes lokalizējās gan vienā, gan otrā no iepriekš minētajām lokalizācijas vietām.

Metastāžu izmēri atbilstoši magnētiskās rezonanses kontrastizmeklējumu datiem bija robežās no 1,2 līdz 4,6 cm, vidējais izmērs –  $M = 2,44$ ,  $SD = 0,80$  cm.

Diagnosticēto metastāžu skaits operētajiem slimniekiem: divas metastāzes – 20 gadījumos, trīs metastāzes – 11 gadījumos, četras metastāzes – 6 gadījumos, piecas un vairāk metastāzes – 3 gadījumos.

### 2.1.2. Ķirurģiskā pieeja un metastāžu evakuācijas apjoms

Atkarībā no cerebrālu metastāžu skaita un lokalizācijas tika pielietotas vairāku tipu ķirurģiskās pieejas: a) 32 gadījumos – viena osteoplastiska trepanācija; b) 7 gadījumos – divas osteoplastiskas trepanācijas; c) 1 gadījumā – trīs osteoplastiskas trepanācijas. Visas trepanācijas tika veiktas vienas operācijas laikā.

31 gadījumā tika pielietota operatīva terapija pacientiem ar diagnosticētām 2–3 cerebrālām metastāzēm, bet 9 gadījumos – pacientiem ar 4–6 cerebrālām metastāzēm.

17 pacientiem tika evakuētas visas diagnosticētās cerebrālās metastāzes. 12 gadījumos tie bija pacienti ar divām metastāzēm, bet 5 gadījumos ķirurģiski tika evakuētas visas trīs no diagnosticētajām trim cerebrālajām metastāzēm. 23 pacientiem metastāzes tika evakuētas daļēji, t. i., evakuēja tās, kuras bija novietotas simptomātiskās un ķirurģiski pieejamās lokalizācijas vietās. 8 gadījumos tie bija pacienti ar divām cerebrālām metastāzēm, 6 gadījumos – pacienti ar trim metastāzēm, 5 gadījumos – pacienti ar četrām cerebrālām metastāzēm un 4 gadījumos – pacienti ar piecām un sešām cerebrālām metastāzēm.

Radikāla metastāžu evakuācija bija iespējama pacientiem ar divām un trim cerebrālām metastāzēm. Pacientiem ar divām metastāzēm viena metastāze tika evakuēta 8 gadījumos (40%), bet visas metastāzes – 12 gadījumos (60%); savukārt trīs metastāžu gadījumā viena metastāze evakuēta 2 gadījumos (18%), divas metastāzes – 4 (36%) un visas – 5 gadījumos (46%). Turpretī pacientiem ar četrām līdz sešām metastāzēm evakuācijas apjoms bija tikai daļējs.

### 2.1.3. Perioperatīvas komplikācijas

Perioperatīvās komplikācijas tika reģistrētas 30 dienu laikā pēc operatīvas terapijas un tika iedalītas divās turpmāk minētajās grupās:

- 1) lokālas komplikācijas, kas saistītas ar ķirurģiskās pieejas vietu;
- 2) sistēmiskas komplikācijas, kas saistītas ar ekstrakraniālām metastāzēm un blakusslimību dekompensāciju.

Pēcoperācijas periodā tika novērotas trīs lokālas komplikācijas (viens postoperatīvs meningīts sakarā ar brūces likvoreju un divas lokālas hemorāģijas operācijas ložā), kam nebija nepieciešama brūces revīzija un hematomas evakuācija.

30 dienu pēcoperācijas mirstība novērota 4 gadījumos (perioperatīva mortalitāte 10%). Nāves iemesls dotajos gadījumos bija strauja ekstrakraniālā audzēja progresija (3 gadījumi, pacienti ar preoperatīvu  $KPS < 70$  ballēm atbilda *RPA* III klasei) un akūta kardiopulmonāla mazspēja (1 gadījums).

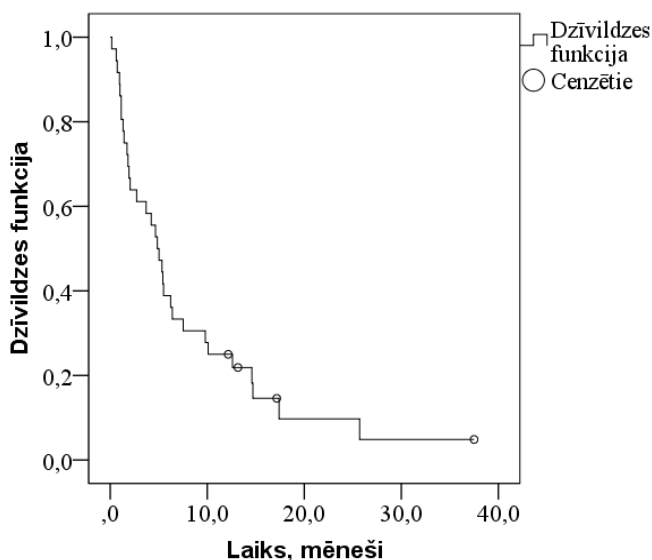
### 2.1.4. Pēcoperācijas pacientu klīniskā stāvokļa izvērtējums pēc Karnofska skalas

Pēc operācijas, pacientiem izrakstoties no stacionāra, tika veikta atkārtota slimnieku klīniskā stāvokļa izvērtēšana pēc Karnofska skalas. Izvērtējums 37,5% gadījumu (15 pacientiem) norādīja uz pacienta agrīnā klīniski funkcionālā stāvokļa uzlabošanos par 10 ballēm pēc Karnofska skalas. 60% gadījumu (24 pacientiem) klīniskais stāvoklis nemainījās un tika novērtēts kā stabils, bet vienā gadījumā pasliktinājās par 10 ballēm.

Veicot *KPS* rādītāju salīdzinājumu postoperatīvā periodā pacientu grupām ar 2–3 vai 4–6 cerebrālām metastāzēm, tika noskaidrots, ka labāki rādītāji (stabils klīniskais stāvoklis vai *KPS* rādītāja uzlabojums) bija vērojami pacientu grupai ar 2–3 cerebrālām metastāzēm.

### 2.1.5. Postoperatīvās dzīvildzes rādītāji un to ietekmējošo faktoru analīze

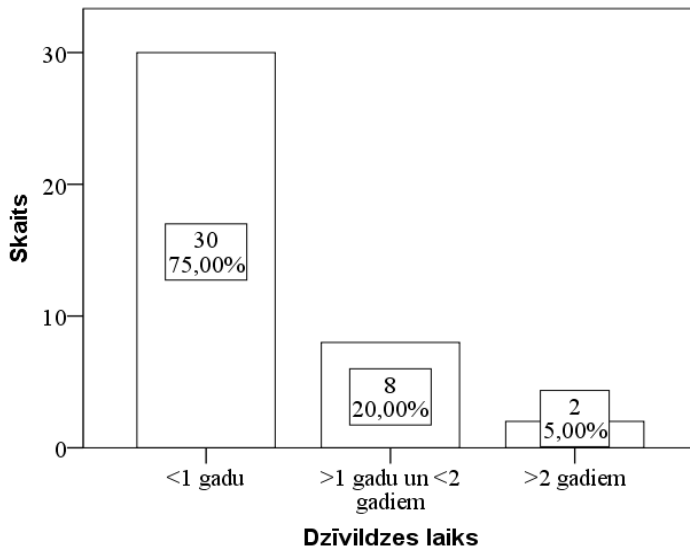
Pacientu pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji tika analizēti, izmantojot Kaplana-Meijera metodi, atbilstoši kurai tika aprēķināts, ka mediānā dzīvildze visai ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupai bija 4,86 mēneši (95% TI: 3,24–6,47). Kaplana-Meijera dzīvildzes līkne 40 pacientu grupai attēlota 2.1.5.1. attēlā.



2.1.5.1. attēls. 40 pacientu grupas postoperatīvās dzīvildzes līkne

No to 40 pacientu grupas, kuri tika ārstēti, veicot totālu vai daļēju ķirurģisku metastāžu evakuāciju un kompleksu terapiju, pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji 30 pacientiem (75%) nesasniedza vienu gadu, turpretī 8 pacientiem (20%) pēcoperācijas dzīvildze pārsniedza 1 gadu, bet nepārsniedza

2 gadus. Vairāk nekā divu gadu pēcoperācijas dzīvildzi sasniedza 2 pacienti (5%), skat. 2.1.5.2. attēlu.



2.1.5.2. attēls. **1 un 2 gadu postoperatīvās dzīvildzes rādītāji**

Nemot vērā pēcoperācijas dzīvildzes rezultātu datus par to, ka visvairāk pacientiem (75%) nāve iestājas pirmā gada laikā, papildus šajā laika periodā tika veikta dzīvildzes datu sadalījuma analīze. Mediānā dzīvildze pirmā gada laikā ir 3,16 mēneši, bet visbiežāk sastopamā jeb modālā mirstība ir 1,1 mēnesis un sadalījuma asimetrijas rādītājs (SK) – 0,76 (0,42). Pirmajā pēcoperācijas gadā 1,3 līdz 5,5 mēnešu laika intervālā nāve iestājas 50 procentiem pacientu no šīs pacientu grupas.

Izvērtējot pēcoperācijas dzīvildzes rādītājus attiecībā uz evakuēto cerebrālo metastāžu histoloģiskās analīzes rezultātiem, vissliktākā prognoze bija olnīcu un dzemdes kakla vēža gadījumā (3,41 mēnesis), turpretī visgarākā

dzīvildze tika novērota nieru vēža pacienta gadījumā (14,7 mēneši). Taču iegūtie dati neļāva veikt statistisko analīzi, ņemot vērā mazo pacientu skaitu attiecīgajās grupās. Visbiežāk sastopamajām primārā vēža formām vidējās dzīvildzes rādītāji praktiski neatšķīrās, – attiecīgi 7,8 mēneši melanomas gadījumā un 7,9 mēneši krūts vēža gadījumā.

### 2.1.5.1. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru vienvariantu analīze

Tika veikta vienvariantu analīze ar Manna-Vitnija U (*Mann-Whitney U*) testa palīdzību šādiem postoperatīvas dzīvildzes ilgumu ietekmējošiem faktoriem (skat. 2.1.5.1.1. tabulu):

2.1.5.1.1. tabula.

#### 40 pacientu grupu raksturojošie rādītāji un dzīvildze (mēnešos)

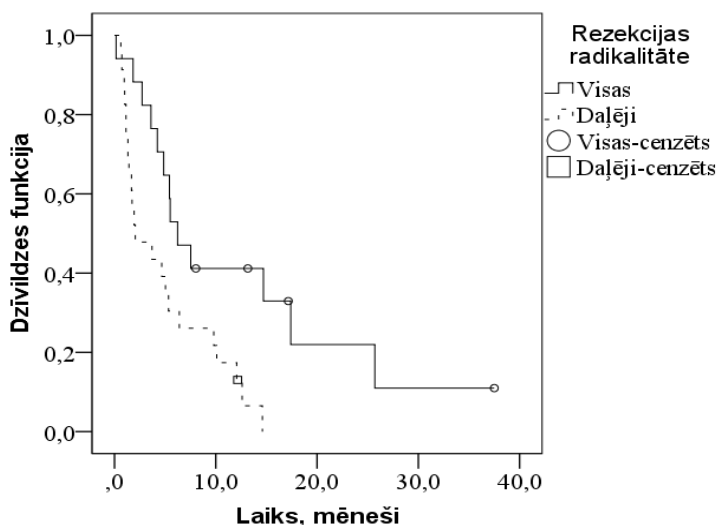
| Pazīme                   | N  | Mediānā dzīvildze (95% TI), mēneši | p-vērtība |
|--------------------------|----|------------------------------------|-----------|
| Dzimums                  |    |                                    |           |
| Vīrieši                  | 20 | 5,33 (4,45–6,20)                   | 0,59      |
| Sievietes                | 20 | 2,06 (0,30–3,81)                   |           |
| Vecums (gados)           |    |                                    | 0,12      |
| ≥65                      | 30 | 5,33 (4,20–6,45)                   |           |
| <65                      | 10 | 3,70 (0,13–7,26)                   |           |
| Prezentācija             |    |                                    | 0,46      |
| Sinhroni                 | 29 | 7,53 (2,61–23,45)                  |           |
| Metahroni                | 11 | 3,70 (1,06–6,33)                   |           |
| Primārā audzēja kontrole |    |                                    | 0,90      |
| Jā                       | 23 | 3,60 (0,83–6,37)                   |           |
| Ne                       | 17 | 5,50 (3,65–7,34)                   |           |
| Metastāžu skaits         |    |                                    | 0,03*     |
| 2–3                      | 29 | 5,5 (3,09–7,90)                    |           |
| 4–6                      | 11 | 2,06 (0,1–4,72)                    |           |
| Preoperatīva KPS         |    |                                    | 0,02*     |
| ≥70                      | 18 | 5,43 (2,58–8,27)                   |           |
| <70                      | 22 | 2,06 (0,1–5,73)                    |           |
| RPA                      |    |                                    | < 0,05*   |
| I                        | 10 | 12,07 (2,16–21,97)                 |           |
| II                       | 8  | 4,86 (3,20–6,52)                   |           |
| III                      | 22 | 2,06 (0,1–5,73)                    |           |

## 2.1.5.1.1. tabulas turpinājums

|                             |    |                  |          |
|-----------------------------|----|------------------|----------|
| Rezekcijas radikalitāte     |    |                  |          |
| Visi                        | 17 | 6,23 (3,40–9,05) | < 0,01 * |
| Parciāli                    | 23 | 2,06 (0,1–5,14)  |          |
| Postoperatīva <i>WBRT</i>   |    |                  |          |
| Jā                          | 11 | 4,66 (0,1–10,90) | 0,41     |
| Nē                          | 29 | 4,86 (2,70–7,02) |          |
| Postoperatīva ķīmijterapija |    |                  |          |
| Jā                          | 7  | 4,66 (0,1–11,08) | 0,58     |
| Nē                          | 33 | 5,03 (3,02–7,03) |          |

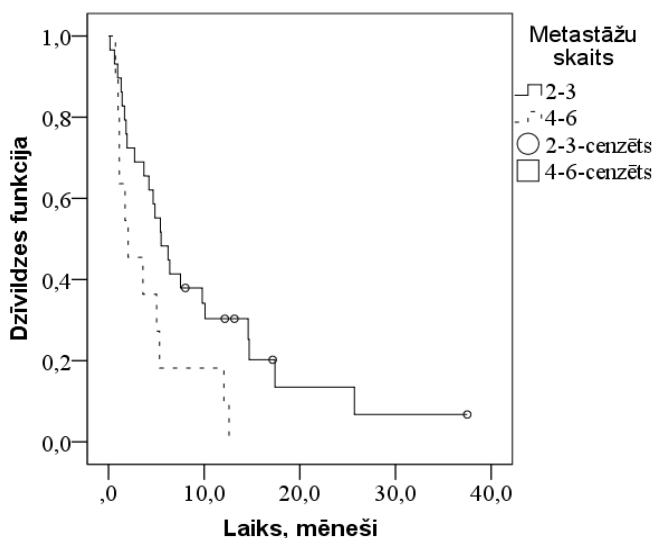
Statistiski ticama ( $p < 0,05$ ) ietekme dzīvildzes analīzē tika konstatēta šādiem faktoriem: 1) rezekcijas radikalitātei; 2) metastāžu skaitam; 3) *RPA* klasei; 4) *KPS* pirmsoperācijas rādītājam.

Pacientu grupai, kurai tika veikta radikāla visu diagnosticēto cerebrālo metastāžu evakuācija, dzīvildze bija būtiski garāka, nekā pacientu grupai, kurā tika ietverti pacienti, kam parciāli evakuēja cerebrālās metastāzes,  $p < 0,01$ . Visu cerebrālo metastāžu evakuācijas gadījumā pacientu mediānā dzīvildze bija 6,23 mēneši (95% TI: 3,40–9,05), turpretī cerebrālu metastāžu parciālas evakuācijas gadījumā mediānā dzīvildze bija 2,06 mēneši (95% TI: 0,1–5,14). Pamatojoties uz *log-rank* testu, tika secināts, ka rezekcijas radikalitāte statistiski ticami ietekmē pacientu dzīvildzi ( $p < 0,05$ ) un, kā vizuāli redzams no 2.1.5.1.1. attēla, visu metastāžu rezekcija pagarina dzīvildzi.



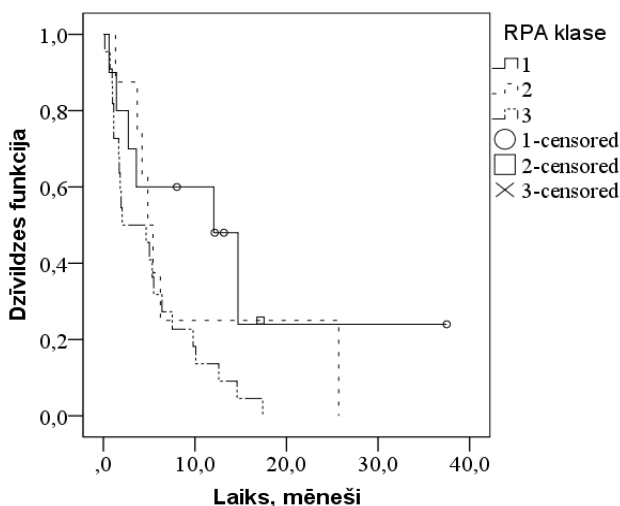
2.1.5.1.1. attēls. **Kapšana-Meijera dzīvildzes liknes atkarībā no rezeksijas apjoma (viss/parciāli)**

Analizējot metastāžu skaitu, 2–3 cerebrālu metastāžu gadījumā pacientu mediānā pēcoperācijas dzīvildze bija 6,23 mēneši (95 % TI: 3,10–7,10), turpretī 4–6 cerebrālu metastāžu gadījumā mediānā dzīvildze bija 2,06 mēneši (95% TI: 0,1–4,72). Metastāžu skaitam bija ne tikai vizuāli novērojama (2.1.5.1.2. attēls), bet arī statistiski ticama (*log-rank* tests,  $p = 0,03$ ) ietekme uz dzīvildzi, un pacientu grupai ar 2–3 cerebrālām metastāzēm dzīvildze bija statistiski ticami garāka, nekā pacientu grupai ar 4–6 cerebrālām metastāzēm.



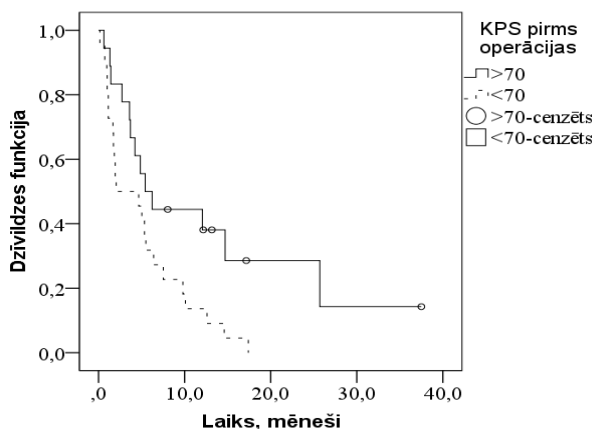
2.1.5.1.2. attēls. **Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes atkarībā no metastāžu skaita (2–3/4–6)**

Pacientus iedalot *RPA* I, II un III klasēs, pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 12,07 mēneši (95% TI: 2,16–21,97), 4,86 mēneši (95% TI: 3,20–6,52) un 2,06 mēneši (95% TI: 2,06–5,73). Pamatojoties uz *log-rank* testu, secināts, ka pacienta piederība *RPA* klasei statistiski ticami ( $p < 0,05$ ) ietekmē pacientu dzīvildzi un, kā vizuāli redzams no 2.1.5.1.3. attēla, pieaugot *RPA* klasei, dzīvildze attiecīgi saīsinās.



2.1.5.1.3. attēls. **Kapšana-Meijera dzīvildzes liknes atbilstoši RPA I, II un III klasēm**

Analizējot pirmsoperācijas *KPS* rādītājus, iegūti turpmāk minētie dati, ka pacientu grupai ar *KPS* rādītāju  $\geq 70$  ballēm dzīvildze bija statistiski ticami (*log-rank* tests,  $p < 0,01$ ) atšķirīga no to pacientu grupas, kurā tika ietverti pacienti ar *KPS* rādītāju  $< 70$  ballēm. Pacientu, kuru *KPS* bija  $\geq 70$  ballēm, mediānā dzīvildze bija 5,43 mēneši (95% TI: 2,58–8,27), turpretī tiem pacientiem, kuru *KPS* rādītājs bija  $< 70$  ballēm, mediānā dzīvildze bija 2,06 mēneši (95% TI: 0,1–5,73). Pacientu grupu Kapšana-Meijera dzīvildzes likne atbilstoši  $KPS \geq 70/KPS < 70$  rādītājam attēlota 2.1.5.1.4. attēlā.



2.1.5.1.4. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes atbilstoši *KPS* rādītājam ( $\geq 70$ / $< 70$ )

## 2.1.5.2. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru daudzvariantu analīze

Tie prognostiskie faktori, kas uzrādīja statistiski ticamu ( $p < 0,05$ ) ietekmi vienfaktora analīzē (rezekcijas radikalitāte, metastāžu skaits, *RPA* klase, *KPS* pirmsoperācijas rādītājs), tika iekļauti multivariatīvajā analīzē, izmantojot Koksas proporcionālo risku modeli. Rezultāti apkopoti 2.1.5.2.1. tabulā. Ņemot vērā pētījumā iekļauto pacientu skaitu, neviena no pazīmēm, kas bija statistiski ticama vienvariantu analīzē, Koksas proporcionālo draudu regresijā nav statistiski ticama, tomēr, kā redzams no 3.1.5.2.1. tabulas, draudu attiecība (*HR*) grupai, kuras *KPS*  $\geq 70$ , ir 2,05 reizes lielāka, nekā *KPS*  $< 70$  grupai. Līdzīgi, analizējot metastāžu skaita grupu, varam secināt, ka 4–6 metastāžu grupai draudu attiecība (*HR*) ir 1,58 salīdzinājumā ar 2–3 metastāžu grupu. Mazliet augstāka draudu attiecība (*HR* = 1,95) ir visu metastāžu rezekcijas gadījumā salīdzinot ar pacientu grupu, kurai metastāzes tika rezecētas daļēji.

**Daudzvariantu analīzes rezultāti**

| <b>Rādītājs</b>                                                      | <b>p-vērtība</b> | <b>HR (95 % TI)</b> |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| Preoperatīva <i>KPS</i> ( $\geq 70$ / $< 70$ )                       | 0,14             | 2,05 (0,77–5,45)    |
| <i>RPA</i> klase (I, II, III)                                        | 0,23             | 1,98 (0,63–6,22)    |
| Metastāžu skaits (2–3 / 4–6)                                         | 0,27             | 1,58 (0,69–3,65)    |
| Rezekcijas apjoms (visu metastāžu rezekcija /<br>parciāla rezekcija) | 0,17             | 1,95 (0,74–5,15)    |

**2.1.6. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupu 1., 2., 3. un 4. protokola ārstēšanas gaita un rezultāti**

No 40 pacientiem 17 (42,5%) bija iespējams veikt visu cerebrālo metastāžu ķirurģisku evakuāciju un, ņemot vērā operatīvās terapijas radikalitāti, tālāka kompleksa terapija netika pielietota.

No 23 pacientiem 14 (60,86%) pēc parciālas cerebrālo metastāžu ķirurģiskas evakuācijas agrīnā pēcoperācijas periodā tika pielietota kompleksa terapija – vai nu visu galvas smadzeņu apstarošana (*WBRT*), ko saņēma 9 pacienti, vai arī visu galvas smadzeņu apstarošana (*WBRT*) kopā ar ķīmijterapiju (*CH*) – 5 pacientiem.

No 23 pacientiem, kuriem netika evakuētas visas cerebrālās metastāzes, 9 pacientiem (39,13%) tālāka kompleksa terapija netika pielietota.

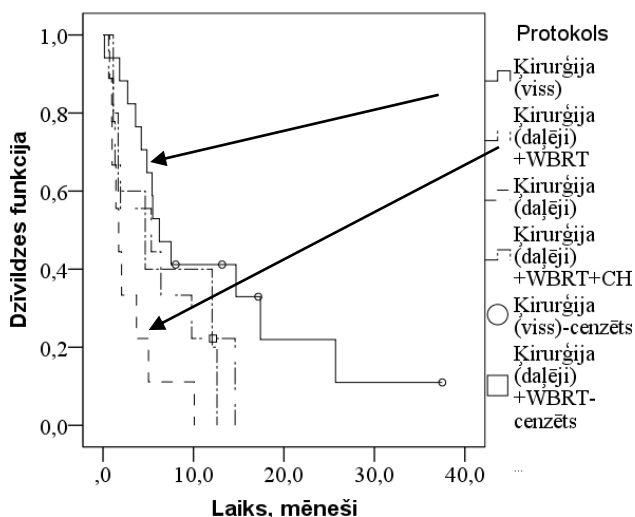
Pēcoperācijas mediānās dzīvildzes rādītāji atbilstoši pielietotajam ārstēšanas protokolam apkopoti 2.1.6.1. tabulā.

**Pēcoperācijas mediānās dzīvildzes rādītāji dažādu ārstēšanas protokolu pacientiem**

| <b>Protokola Nr.</b>             | <b>Pacientu skaits</b> | <b>Mediānā dzīvildze<br/>(95% TI, mēneši)</b> |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|
| 1. Ķirurģija (viss)              | 17                     | 6,23 (3,40–9,05)                              |
| 2. Ķirurģija (daļēji)            | 9                      | 1,73 (0,85–2,60)                              |
| 3. Ķirurģija (daļēji) +WBRT      | 9                      | 5,33 (0,1–15,26)                              |
| 4. Ķirurģija<br>(daļēji)+WBRT+CH | 5                      | 4,86 (3,15–6,56)                              |

Analizējot pēcoperācijas dzīvildzes rezultātus atkarībā no pielietotā ārstēšanas protokola, tika iegūts, ka izvēlētajam ārstēšanas protokolam ir statistiski ticama ietekme uz dzīvildzi atbilstoši Kaplana-Meijera metodei (*log-rank tests*,  $p = 0,01$ ).

Kā redzams no 2.1.6.1. tabulas, visgarākā dzīvildze (6,23 mēneši (95% TI: 3,40–9,05)) ir tiem pacientiem, kuriem veikta visu metastāžu rezekcija, savukārt visīsākā dzīvildze (1,73 mēneši (95% TI: 0,85–2,60)) ir pacientiem, kuriem veikta daļēja metastāžu rezekcija. Veicot daļēju metastāžu evakuāciju un tālākā ārstēšanas gaitā pielietojot kombinēto staru terapiju vai staru un ķīmijterapiju, vidējās dzīvildzes rādītāji bija aptuveni līdzīgi.



2.1.6.1. attēls. **Kaplena-Meijera dzīvildzes līknes atbilstoši pielietotajam ārstēšanas protokolam**

## 2.2. Rezultāti radioķirurģiski ārstēto pacientu grupā

Radioķirurģiskās terapijas novitāte Latvijā bija par pamatu faktam, ka pētījumā tika iekļauti ne tikai pacienti ar divām un vairāk galvas smadzeņu metastāzēm, bet arī vienas smadzeņu metastāzes slimnieki ar mērķi izanalizēt Latvijā pilnīgi jaunas metodes pielietojuma rezultātus.

Jāuzsver, ka arī vienas metastāzes radioķirurģiskas ārstēšanas rezultāti ir ļoti būtiski pacientiem ar divām un vairāk metastāzēm, jo, izvēloties pielietot radioķirurģisku ārstēšanu, svarīgāks par metastāžu skaitu ir ārstētās mērķa patoloģijas kopējais tilpums (piemēram, līdzvērtīgi tilpuma rādītāji var būt divām mazām un vienai lielai metastāzei), un gadījumos, kad pacientam ar divām vai vairāk metastāzēm ķirurģiski neizdodas evakuēt visus mezglus, tālākai radioķirurģiskai terapijai var pakļaut vienu vai vairākas no atlikušajām cerebrālajām metastāzēm.

Divu gadu laika periodā (2010.–2011.) 16 pacientiem ar vienu vai vairākām cerebrālām metastāzēm tika pielietota radioķirurģiska vai frakcionēta radioķirurģiska ārstēšana. Pacientu vidējais vecums –  $M = 59,88$  ( $SD = 8,77$ ), minimālais vecums – 45 gadi, bet maksimālais – 75 gadi, vecuma amplitūda – 30 gadi, vidējais vecums – 61 gads. Pacientu vecuma histogramma attēlota 3.2.1. attēlā. No šiem pacientiem 11 bija sievietes ( $M = 59,72$ ;  $SD = 8,37$ ) un 5 vīrieši ( $M = 60,20$ ;  $SD = 10,63$ ). Neatkarīgo izlašu  $t$  tests norādīja, ka sieviešu un vīriešu vidējais vecums statistiski ticami neatšķiras ( $p = 0,1$ ).

8 pacienti pirms stereotaktiskas radioķirurģiskas (SRS) ārstēšanas veikšanas bija saņēmuši visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) ar kopējo devu 30 Gy (3 Gy 10 frakciju veidā).

Ar SRS ārstēto pacientu grupā lielākā pacientu daļa ( $n = 8$ ) bija patientes ar krūts dziedzera vēža metastāzēm galvas smadzenēs. Trīs bija plaušu sīkšūnu vēža metastāžu slimnieki, divi – melanomas metastāžu, divi – olnīcu un dzemdes kakla vēža metastāžu pacienti un viena paciente ar ne-Hodžkina limfomas metastāzēm galvas smadzenēs.

2.2.1. tabula

#### Pacientu sadalījums pēc primārā vēža lokalizācijas

| Primārais audzējs                      | Pacientu skaits |
|----------------------------------------|-----------------|
| Krūts vēzis                            | 8               |
| Melanoma                               | 2               |
| Plaušu vēzis (sīkšūnu, adenokarcinoma) | 3               |
| Olnīcu vai dzemdes kakla vēzis         | 2               |
| Ne-Hodžkina limfoma                    | 1               |

Pacientiem tika veikta radioķirurģiska ārstēšana, ja to klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas bija  $\geq 70$ .

Trim pacientiem pirms radioķirurģiskas ārstēšanas operācijas tika novērota neiroloģiska perēkļa simptomātika. 11 pacienti bija bez neiroloģiska deficīta preoperatīvajā periodā, bet diagnosticēt cerebrālu metastāžu klātieni ļāva paaugstināta intrakraniālā spiediena simptomātika, kas izpaudās kā

galvassāpes, slikta dūša un vemšana. Diviem slimniekiem saslimšana izpaudās ar krampju lēkmēm (ģeneralizētām vai parciālām).

11 pacientiem pēc magnētiskās rezonanses kontrastizmeklējuma rezultātiem cerebrālās metastāzes lokalizējās kādā no smadzeņu pusložu rajoniem, trim pacientiem metastāzes lokalizējās kādā no anatomiski dziļas un klīniski izteikti nozīmīgas lokalizācijas vietām (bazālajos ganglijos, *thalamus*, smadzeņu stumbrā, *corpus callosum*, smadzenīšu puslodēs). Diviem pacientiem metastāzes lokalizējās gan vienā, gan otrā no iepriekš minētajām lokalizācijas vietām.

12 pacientiem no 16 bija vērojama metahrona metastāžu attīstība, 4 gadījumos smadzeņu metastāzes tika diagnosticētas sinhroni ar pamatslimību.

Nevienam no 16 ar SRS ārstētiem pacientiem, uzsākot terapiju, metastāzes citās orgānu sistēmās netika konstatētas.

Diagnosticēto metastāžu skaits radioķirurģisku ārstēšanu saņēmušajiem slimniekiem: viena metastāze – 11 gadījumos, divas metastāzes – 3 gadījumos, piecas metastāzes – 1 gadījumā, sešas metastāzes – 1 gadījumā, skat. 3.2.3. attēlu.

12 pacienti no 16 radioķirurģisku ārstēšanu saņēma vienas staru frakcijas veidā, turpretī 4 gadījumos tika lietota fracionēta radioterapija 3–5 frakciju veidā. Visos gadījumos maksimālais mērķa (metastāzes) diametrs, kas tika noteikts pēc magnētiskās rezonanses T1 kontrastizmeklējuma datiem, bija mazāks par četriem centimetriem. Septiņi pacienti (43,75%) pirms stereotaktiskās radioķirurģijas veikšanas bija jau saņēmuši visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) ar kopējo devu 30 Gy (3 Gy 10 frakciju veidā), un saņēma ārstēšanu vai nu jau esošo metastāžu progresijas dēļ vai arī sakarā ar jaunām metastāzēm, kas bija izveidojušās. Pārējie astoņi pacienti pētījuma veikšanas periodā nesaņēma visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT). Summārais paredzamā mērķa ārstēšanas tilpums katram pacientam bija skaitlis,

ko veidoja saskaitītas katras atsevišķas staru terapiju saņēmušās metastāzes tilpumu summa. Vidējais visas pacientu grupas ārstēšanas tilpums bija  $16,63 \text{ cm}^3$  ( $1,85\text{--}47,03 \text{ cm}^3$  robežās).

2.2.2. tabula

**Pielietotās radioķirurģiskās ārstēšanas veids**

| Ārstēšanas veids | Pacientu skaits | Mērķa tilpums (robežas), $\text{cm}^3$ | Marginālā deva (robežas), Gy |
|------------------|-----------------|----------------------------------------|------------------------------|
| SRS              | 9               | 25,12 (2,03–47,03)                     | 18 (15–24)                   |
| WBRT + SRS       | 3               | 8,15 (1,85–15,79)                      | 18 (18–20)                   |
| WBRT + FSRT      | 4               | 22,36 (6,80–39,47)                     | 15–35 (3–5) frakcijās        |

Nemot vērā, ka visas 16 pacientu grupas mediāno dzīvildzi nebija iespējams aprēķināt, tika aprēķināta vidējā dzīvildze, kas bija 16,02 mēneši (95% TI: 10,73–21,32 mēneši).

Dzīvildzes dati norādīti atkarībā no turpmāk minētās pielietotās staru terapijas veida:

1) SRS vai FSRT kombinējot kopā ar WBRT (7 pacientiem), – vidējā dzīvildze bija 18,04 mēneši (95% TI: 10,19–25,89);

2) SRS (9 pacientiem) – vidējā dzīvildze bija 10,75 mēneši (95% TI: 6,25–15,25).

Pieciem pacientiem pēc radioķirurģiskas ārstēšanas magnētiskās rezonanses izmeklējumos tika konstatētas jaunas metastāzes.

Apkopojot MR izmeklējuma datus visiem pacientiem 2 mēnešus pēc radioķirurģiskas ārstēšanas (3.2.3. tabula), visas trīs metastāzes (11,11%), kurās pēc radioķirurģiskas ārstēšanas MR izmeklējumos tika novērota veidojuma rezorbcija (VR), bija krūts vēža ģenēzes. Daļēja rezorbcija (DR) tika novērota astoņos gadījumos (29,62%), un tā tika novērota piecos krūts vēža metastāžu gadījumos un pa vienam olnīcu, plaušu un ne-Hodžkina limfomas metastāzes gadījumam. Kontrolēta saslimšana (KS) bija novērota 13 gadījumos (48,14%)

ar piecām krūts vēža metastāzēm, piecām plaušu vēža metastāzēm, vienu melanomas metastāzi, vienu olnīcu vēža metastāzi un vienu dzemdes kakla vēža metastāzi. Metastāzes progresija (MP) tika novērota trīs gadījumos (11,11%) – diviem melanomas un vienam plaušu vēža metastāžu slimniekam.

## 2.2.3. tabula

### MR galvas smadzeņu metastāžu izvērtējuma rezultāti 2 mēnešus pēc veiktās radioķirurģiskās ārstēšanas

|                               | <b>Veidojuma rezorbcija (VR)</b> | <b>Dalēja rezorbcija (DR)</b> | <b>Kontrolēta saslimšana (KS)</b> | <b>Metastāzes progresija (MP)</b> |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Krūts vēzis                   | 3                                | 5                             | 5                                 | –                                 |
| Melanoma                      | –                                | –                             | 1                                 | 2                                 |
| Plaušu vēzis                  | –                                | 1                             | 5                                 | 1                                 |
| Olnīcu un dzemdes kakla vēzis | –                                | 1                             | 2                                 | –                                 |
| Ne-Hodžkina limfoma           | –                                | 1                             | –                                 | –                                 |

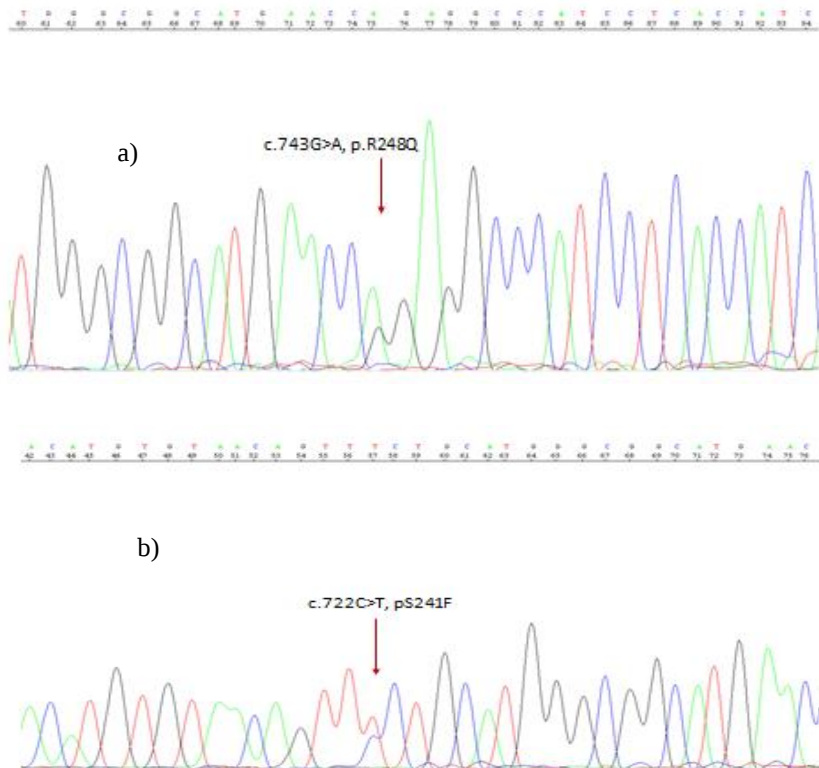
Datu apstrādes brīdī 9 pacienti no 16 pacientiem, kuri bija saņēmuši radioķirurģisku ārstēšanu, bija dzīvi, bet 7 – miruši.

Veicot kontroles MR izmeklējumu vienam pacientam, kurš bija saņēmis radioķirurģisku ārstēšanu melanomas metastāzes gadījumā, tika izteiktas aizdomas par iespējamu veiktās terapijas komplikāciju – radionekrozi metastāzes ložā (līdz šim *SPECT* vai *PET* izmeklējumi, ar kuriem varētu veikt precīzu diagnostiku, Latvijā nav pieejami). Diagnoze tika histoloģiski apstiprināta postoperatīvi. Lēmums par operatīvu terapiju tika pieņemts, pamatojoties uz veidojuma progresiju ar sekundāru masas efektu un vispārēju neiroloģisku simptomu attīstību.

## 2.3. Cerebrālo metastāžu *TP53* gēna analīzes rezultāti

Tika analizēti 40 to pacientu histoloģisko preparātu *TP53* ģenētiskais materiāls, kuriem ķirurģiski ārstētas divas un vairāk cerebrālas metastāzes. Klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas cerebrālo metastāžu histoloģiskajos preparātos tika konstatētas 11 pacientiem (27,5%) (skatīt 2.3.1. tabulu).

Visbiežāk (3 histoloģisko preparātu materiālos no 9) *TP53* gēna mutācijas tika konstatētas krūts vēža pacientēm.



2.3.1. attēls. Piemērs ar *TP53* gēna klīniski nozīmīgām mutācijām:  
a) melanomas, b) krūts un dzemdes vēža smadzeņu metastāžu preparātos

2.3.1. tabula

**Klīniski nozīmīgas TP53 gēna mutācijas**

| Paraugs | Izmaiņas<br>DNS  | Izmaiņas proteīnā                          | Histoloģiskā forma             |
|---------|------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| D3b     | c.517G > A       | p.V173M ( <i>Substitution - Missense</i> ) | Nezināms pirmavots             |
|         | c.637C > T       | p.R213* ( <i>Substitution - Nonsense</i> ) |                                |
| B1-1b   | c.738G > C       | p.M246I ( <i>Substitution - Missense</i> ) | Nezināms pirmavots             |
| B1-2a   | c.637C > T       | p.R213* ( <i>Substitution - Nonsense</i> ) | Krūts vēzis                    |
| B3-5a   | IV7+2insG        | Nav                                        | Krūts vēzis                    |
| G2-3a   | c.565delG        | p.189fs246* ( <i>Frameshift</i> )          | Gastrointestinālā trakta vēzis |
| U4a     | c.743G > A       | p.R248Q ( <i>Substitution - Missense</i> ) | Olnīcu un dzemdes kakla vēzis  |
| L4-2b   | c.743G > A       | p.R248Q ( <i>Substitution - Missense</i> ) | Plaušu vēzis                   |
| R1a     | IV7+2insG        | Nav                                        | Nieru vēzis                    |
| M1-7b   | c.740insC        | p.247fs263* ( <i>Frameshift</i> )          | Melanoma                       |
| M1-1b   | c.722_723CC > TT | p.S241F ( <i>Substitution – Missense</i> ) | Melanoma                       |
| B3-3a   | c.542G > C       | p.R181P ( <i>Substitution – Missense</i> ) | Krūts vēzis                    |

Salīdzinot grupas ar un bez TP53 gēna konstatētām klīniski nozīmīgām mutācijām, tika iegūti turpmāk minētie dati (skat. 2.3.2.tabulu).

2. 3.2. tabula

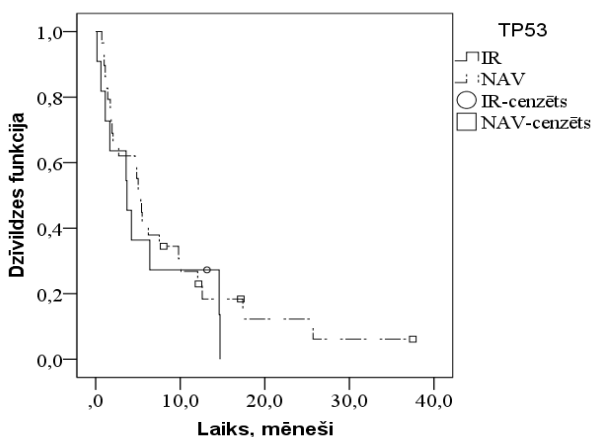
**Grupu TP53 (+) un TP53 (-) salīdzinošie rādītāji**

|                  | TP53 (+)<br>mutācijas    | TP53(-)<br>mutācijas    | p-vērtība | d vērtība |
|------------------|--------------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| Pacientu skaits  | 11                       | 29                      |           | –         |
| Vidējais vecums  | M = 61,45;<br>SD = 13,10 | M = 56,86;<br>SD = 9,40 | 0,24      | 0,40      |
| Vīrieši          | 4                        | 16                      | 0,28      | –         |
| Sievietes        | 7                        | 13                      |           |           |
| Vid. KPS vērtība | M = 64,55;<br>SD = 9,34  | M = 62,07;<br>SD = 9,77 | 0,47      | 0,25      |
| Vid. RPA         | M = 2,09;<br>SD = 0,94   | M = 2,38;<br>SD = 0,82  | 0,34      | 0,32      |
| Vidējā dzīvildze | 3,7                      | 5,33                    | 0,47      | –         |

Manna-Vitnija U tests norādīja, ka *TP53* gēna mutāciju gadījumā vidējais vecums statistiski ticami neatšķīrās ( $p = 0,14$ ) no to pacientu vecuma, kam *TP53* gēna mutācijas netika konstatētas. Pīrsona hī-kvadrāta statistiskā analīzē tika konstatēts, ka *TP53* gēna mutāciju esamība statistiski ticami neietekmē pacienta vecuma grupu ( $p = 0,06$ ). Pīrsona hī-kvadrāta statistiskā analīze norādīja, ka *TP53* gēna mutāciju esamība statistiski ticami neietekmē metastāžu skaitu ( $p = 0,41$ ), kā arī to, ka *TP53* gēna mutāciju esamība statistiski ticami neietekmē krūts vēža esamību ( $p = 0,19$ ).

11 to pacientu grupai, kuru evakuētajās cerebrālajās metastāzēs tika konstatētas *TP53* gēna mutācijas, vidējā dzīvildze bija 3,7 mēneši (95% TI: 0,93–6,46), turpretī tiem 29 pacientiem, kuriem netika konstatētas klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas, vidējā dzīvildze attiecīgi bija 5,33 mēneši (95 % TI: 4,32–6,33).

Pamatojoties uz *log-rank* testu, tika secināts, ka *TP53* gēna mutācijas statistiski ticami neietekmē pēcoperācijas dzīvildzi ( $p = 0,47$ ).



2.3.2. attēls. **Kapšana-Meijera dzīvildzes likne pacientu grupām ar/bez konstatētām klīniski nozīmīgām *TP53* gēna mutācijām**

## SECINĀJUMI

1. Divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu ķirurģiska evakuācija ļauj pagarināt dzīvildzi un saglabāt pacienta funkcionālo stāvokli noteiktu laika intervālu pēc operācijas.
2. Labāki divu un vairāku cerebrālu metastāžu ķirurģiskas ārstēšanas rezultāti iegūti pacientu grupai ar 2–3 metastāzēm pēc radikālas un totālas visu diagnosticēto mezglu evakuācijas.
3. Statistiski nozīmīga ietekme uz labāku dzīvildzes prognozi postoperatīvi ir šādiem faktoriem: metastāžu skaitam, radikālai metastāžu evakuācijai, pirmsoperācijas *KPS* un *RPA* klases rādītājiem.
4. Dzīvildzes prognoze pacientiem ar oligometastāzēm (mediānā dzīvildze – 5,5 mēneši) ir 2,66 reizes garāka nekā pacientiem ar multiplām cerebrālām metastāzēm (mediānā dzīvildze – 2,06 mēneši) ( $p < 0,05$ ).
5. Kompleksas terapijas (*WBRT* vai *WBRT* un ķīmijterapija) pielietojums daļēji salīdzinājumā ar daļēji, tikai ķirurģisku metastāžu evakuāciju.
6. Pirmo 16 Latvijā radioķirurģiski ārstēto pacientu izvērtējums, kuriem bija nelielas (līdz 3 cm diametrā) cerebrālās metastāzes, uzrāda pozitīvus rezultātus, kuri prasa tālākus pētījumus un analīzi.
7. Histoloģiskā materiāla ģenētiskajā analīzē (11 novērojumos no 40) tika konstatētas klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas. Statistiski nozīmīga ietekme starp pēcoperācijas dzīvildzi un *TP53* gēna mutācijām pētījumā netika konstatēta.

## PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacienti ar divām līdz trim galvas smadzeņu metastāzēm kā optimālākā rekomendējama tieši ķirurģiska, maksimāli radikāla visu diagnosticēto metastāžu mezglu evakuācija anatomiski un funkcionāli iespējamās robežās.
2. Gadījumos, kad smadzeņu metastāžu evakuācija bijusi parciāla, tālākā terapijā rekomendē pielietot *WBRT* un atsevišķos – klīniski labvēlīgas situācijas gadījumos – arī individualizētu ķīmijterapiju.
3. Radioķirurģija rekomendējama kā nozīmīga izvēles ārstēšanas metode nelielu (līdz 3 cm diametrā) vienas, divu vai vairāku galvas smadzeņu metastāžu gadījumos.

## PUBLIKĀCIJAS

1. Multiplu cerebrālu metastāžu slimnieku ārstēšanas rezultāti KUS „Gaiļezers” neiroķirurģijas klīnikā 2002.–2007. gadā. K.Auslands, J.Ozoliņš, D.Apškalne, R.Ozols. RSU Zinātniskie raksti, 2008; 184–189.
2. Initial Experience with using frameless image – guided radiosurgery for the treatment of brain metastases. Liepa Zanda, Auslands Kaspars, Apškalne Daina, Ozols Rolfs. Exp Oncol, 2012; 34(2): 125–128.
3. Postoperative Survival in Patients With Multiple Brain Metastases. Auslands Kaspars, Apškalne Daina, Bicans Karlis, Ozols Rolfs, Ozolins Henrijs. Medicina(Kaunas), 2012; 48(6): 281–5.
4. Влияние клинических факторов на продолжительность жизни в послеоперационном периоде у больных с множественными метастазами головного мозга. Аусландс К.Я., Карклиня Ю.В., Апшكالне Д. Л., Озолс Р.Я. Нейрохирургия, 2013; 1: 23–31.

## TĒZES UN DALĪBA STARPTAUTISKAJĀS KONFERENCĒS

1. **Auslands K.**, Apškalne D., Ozols R. 5-year experience using surgical treatment for the patients with multiple brain metastases. EANS Young Neurosurgeons meeting. 2012.
2. **Auslands K.**, Apškalne D., Ozols R. Surgical treatment results of patients with multiple brain metastases. 12<sup>th</sup> Congress of Baltic Neurosurgical Association. 2012.
3. Liepa Z., **Auslands K.**, Apškalne D., Ozols R. Initial experience with using frameless image-guided radiosurgery for the treatment of brain metastases. EANO (EUROPEAN ASSOCIATION OF NEUROONCOLOGY) congress. 2012.
4. **Auslands K.**, Apškalne D., Ozols R. Combined treatment results in patients with multiple brain metastases. 5<sup>th</sup> International Neurosurgery Meeting in Chamonix. 2013.
5. **Auslands K.**, Apškalne D., Ozols R. Long-Term Survival of a Patient with Recurrent Brain Metastasis from Stage IV Melanoma Treated with Frameless Radiosurgery and Craniotomies: A case Report. 5th International Neurosurgery Meeting in Chamonix. 2013.
6. **Auslands K.**, Apškalne D., Ozols R. Combined treatment results in patients with multiple brain metastases, a single center experience. EORTC-EANO-ESMO. Trends in Central Nervous System Malignancies. 2013.

## TĒZES UN UZSTĀŠANĀS KONFERENCĒS LATVIJĀ

1. **Auslands K.**, Ozoliņš J., Apškalne D., Ozols R. Multiplu cerebrālu metastāžu slimnieku ārstēšanas rezultāti KUS „Gaiļezers” neiroķirurģijas klīnikā (2002.–2007. gads). RSU Zinātniskā konference. 2007.
2. **Auslands K.**, Ozoliņš J., Apškalne D., Ozols R. Multiplu cerebrālu metastāžu slimnieku ārstēšanas metodes RAKUS „Gaiļezers” Neiroķirurģijas klīnikā. RSU Zinātniskā konference. 2010.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*, 1993; 79: 210–216.
2. Chang E.L., Wefel J.S., Maor H., et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery*, 2007; 60(2): 277–283.
3. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*, 1988; 45: 741–744.
4. Ding L., Ellis MJ., Li S., et al. Genome remodeling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature*, 2010; 464: 999–1015.
5. Do L., Pezner R., Radany E., Liu A., Staud C., and Badie B. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2009; 73(2): 486–491.
6. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T., McKenna W.G., Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 745–751.
7. Gavrilovic T., Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 2005; 75(1): 5–14.
8. Jagannathan J., Yen C.P., Ray D.K., et al. Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases: clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 2009; 111(3): 431–438.
9. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U., et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 29(2): 134–141.
10. Meyers C.A., Smith J.A., Bezjak A., et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 22(1): 157–165.
11. Nigro C.Lo., Vivenza D., Monteverde M., et al. High frequency of complex TP53 mutations in CNS metastases from breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2012; 106: 397–404.
12. Pharoah P.D., Day N.E., Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 1999; 80: 1968–1973.
13. Sawaya R., Bindal R.K. Metastatic brain tumors. In Kaye A.H., Laws E. (eds). *Brain Tumors*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995: 923–946.
14. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94:2 698–2705
15. Soffietti R., Ruda R., Mutani R. Management of brain metastases. *Journal of Neurology*, 2002; 249(10): 1357–1369.
16. Soffietti R., Ruda R., Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Current Opinion in Oncology*, 2008; 20(6): 676–684.

17. Soffritti R., Cornu P., Delattre J.Y., et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 674–81.
18. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E., et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 70: 510–514.
19. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K., et al. Diagnosis- specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 77: 655–661.

## PATEICĪBAS

Izsaku pateicību darba vadītājai docentei Dainai Apškalnei par nenovērtējamu palīdzību un atbalstu darba tapšanas laikā.

Pateicos RSU Zinātņu prorektori *Dr. habil. med.* profesorei Ivetai Ozolantai par atbalstu darba izstrādēs laikā.

Paldies profesoram Andrejam Milleram par atbalstu darba izstrādes laikā.

Paldies *Dr. habil. med.* profesorei Gaidai Krūmiņai un profesoram Edvīnam Miklaševičam par palīdzību darba izstrādē.

Pateicos RAKUS Staru terapijas nodaļas vadītājai dr. Zandai Liepai par atbalstu un sadarbību darba izstrādē un RSU Fizikas katedras docentam Renāram Ertam par palīdzību datu statistiskajā apstrādē.

Paldies RAKUS klīnikas „Gaiļezers” nodaļas vadītājam Kārlim Bicānam, 16. neiroķirurģijas nodaļas kolēģiem, kā arī Patoloģijas centra vecākajai laborantei Tamārai Čukļinai par palīdzību darba izstrādē.

Paldies manai sievai Baibai, bērniem Jānim un Dārtai un maniem vecākiem Zentai un Jānim Auslandiem par nenovērtējamu atbalstu.