

Kaspars Auslands

DIVU UN VAIRĀKU CEREBRĀLU
METASTĀŽU KOMPLEKSAS
ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroķirurģija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med. docente **Daina Apškalne**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



EIROPAS SAVIENĪBA

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

Rīga, 2015

ANOTĀCIJA

Promocijas darbs ir veltīts vienai no aktuālākajām mūsdienu neiroķirurģijas un onkoloģijas problēmām – vēža cerebrālu metastāžu ārstēšanas taktikai, kā arī iespējām uzlabot ārstēšanas rezultātus ar jaunākajiem pieejamajiem resursiem.

Cerebrālās metastāzes ir visbiežāk sastopamais intrakraniālo audzēju veids. Uzlabojoties ekstrakraniālās patoloģijas ārstēšanas rezultātiem un kļūstot pieejamākiem neiroradioloģiskiem izmeklējumiem, diagnosticēto cerebrālo metastāžu skaitam ir tendence pieaugt.

Pašreiz, arī Latvijā, cerebrālu metastāžu ārstēšanā ir iespējams pielietot jaunākās ārstēšanas metodes: ķirurģisku rezekciju, stereotaktisku radioķirurģiju, visu galvas smadzeņu apstarošanu (*WBRT*) un ķīmijterapiju. Ja pacientam ir viena cerebrāla metastāze, ārstēšanas taktika parasti ir standartizēta un tā ir maksimāli radikāla, iekļaujot kompleksas terapijas pielietojumu. Slimniekiem ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm līdz šim vēl nav atrodamas skaidras indikācijas ķirurģiskai un kompleksai terapijai.

Mūsu pētījuma mērķis bija izanalizēt un savstarpēji salīdzināt divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu ķirurģiskas un kombinētas ārstēšanas iespējas un rezultātus, kā arī izvērtēt pirmos galvas smadzeņu metastāžu radioķirurģiskās ārstēšanas rezultātus Latvijā.

Retrospektīvā pētījumā tika analizēti dati par 40 pacientiem, kuri ārstēti ķirurģiski (14 no tiem pēcoperācijas periodā saņēma kompleksu terapiju), un Latvijā pirmajiem 16 radioķirurģisku terapiju saņēmušiem pacientiem, kuri ārstēti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīniskajās bāzēs laika periodā no 2005. līdz 2012. gadam.

Tika vērtēti pacientu ārstēšanas rezultāti un dzīvildze atkarībā no klīniskajiem un radioloģiskajiem kritērijiem un pielietotās ārstēšanas taktikas, kā arī veikta visu evakuēto cerebrālo metastāžu ģenētiskā materiāla analīze klīniski nozīmīgu *TP53* gēna mutāciju noteikšanai.

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas *IBM SPSS v.21*.

Darba rezultātā noskaidrots, ka divu un vairāku galvas smadzeņu metastāžu ķirurģiska evakuācija ļauj pagarināt dzīvildzi un saglabāt pacienta funkcionālo stāvokli noteiktu laika intervālu pēc operācijas. Labāki divu un vairāku cerebrālu metastāžu ķirurģiskas ārstēšanas rezultāti iegūti pacientu grupai ar 2–3 metastāzēm pēc radikālas un totālas visu diagnosticēto mezglu evakuācijas.

Statistiski nozīmīga ietekme uz labāku dzīvildzes prognozi postoperatīvi ir šādiem faktoriem: metastāžu skaitam, radikālai metastāžu evakuācijai, pirmsoperācijas *KPS* un *RPA* klases rādītājiem. Dzīvildzes prognoze pacientiem ar oligometastāzēm (mediānā dzīvildze –

5,5 mēneši) ir 2,66 reizes garāka, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir multiplas cerebrālās metastāzes (mediānā dzīvildze – 2,06 mēneši) ($p < 0,05$).

Kompleksas terapijas (*WBRT* vai *WBRT* un ķīmijterapijas) pielietojums parciālas smadzeņu metastāžu evakuācijas gadījumā dod nelielu dzīvildzes pagarinājumu salīdzinājumā ar daļēju, tikai ķirurģisku metastāžu evakuāciju.

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.

Histoloģiskā materiāla ģenētiskajā analīzē (11 novērojumos no 40) tika konstatētas klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas. Statistiski nozīmīga ietekme starp pēcooperācijas dzīvildzi un *TP 53* gēna mutācijām pētījumā netika konstatēta.

Veiktā darba rezultātā tika izstrādātas praktiskās rekomendācijas ārstēšanas taktikas izvēlei slimniekam ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm.

ANNOTATION

The title of the doctoral thesis is Combined Therapy Options of One or More Cerebral Metastases. The doctoral theses is devoted to one of the most topical problems in the field of modern neurosurgery and oncology – treatment tactics in case of cerebral cancer metastases and possibilities to improve treatment outcomes using most recent available resources.

Cerebral metastases are the most common type of intracranial tumors. As a result of improved extracranial pathology therapy outcomes and increased availability of neuroradiology examinations, the number of diagnosed cerebral metastases is tended to be increased.

Now, also in Latvia, it is possible to use most recent therapeutic methods for the treatment of cerebral metastases: surgical resection, stereotactic radiosurgery, whole brain radiotherapy (*WBRT*) and chemotherapy. For patients with one cerebral metastasis, treatment tactics are usually standardized and is radical as possible including surgery and administration of complex therapy. In patients with two or more cerebral metastases clear indications for surgical and complex therapy cannot yet be found.

The aim of our study was to analyse and compare possibilities and results of surgical and combined treatment in cases with two or more cerebral metastases and to evaluate first results of radiosurgical cerebral metastases treatment in Latvia.

In the retrospective study were analysed data of 40 surgically-treated patients (including 14 patients receiving complex treatment in postoperative period) and first 16 patients in Latvia who received stereotactic radiosurgery therapy and radiotherapy; patients were treated at clinical centres of Riga East Clinical University Hospital during the time period from year 2005 to 2012.

The therapy outcomes and survival in relation to clinical and radiological criteria and applied tactics for the treatment were evaluated, as well as analysis of genetic material of the evacuated cerebral metastases for determination of clinically significant mutation of gene *TP53*.

A specialized software – *IBM SPSS v.21*– was used for data processing.

As derived at the conclusion of the work the surgical evacuation of two or more cerebral metastases during a specified interval of time following the surgery allows to increase survival time and to maintain patient's functional status. The best results of the surgical treatment of two or more cerebral metastases were obtained in the group of patients

with 2–3 metastases after radical and total evacuation of all diagnosed cancer cerebral metastases.

A statistically significant influence to a better prognosis of post-operative survival time show the following factors: number of metastases, radical evacuation of metastases, pre-operative *KPS* and *RPA* class indicators. Prognosis of survival in patients with oligometastases (median survival – 5.5 months) is 2.66 times longer than in patients with multiple cerebral metastases (median survival is 2.06 months) ($p < 0.05$). Administration of complex therapy (*WBRT* or *WBRT* and chemotherapy) in case of partial evacuation of cerebral metastases ensures a slightly prolonged survival time in comparison with cases of only partial surgical evacuation of metastases.

Assessment of first 16 patients with small cerebral metastases (in diameter up to 3 cm) treated with radiosurgery in Latvia produce positive results requiring further research and analysis.

Under genetic analysis of histological material (11 observations out of 40) there were established clinically significant mutations of gene *TP53*. No statistically significant influence between the post-operative survival ratio and mutations of gene *TP53* was established during the study.

As a result of the work there were developed practical recommendations on the choice of treatment tactics for patients with two or more cerebral metastases.

SATURS

IEVADS	9
1. LITERATŪRAS APSKATS	13
1.1. Cerebrālu metastāžu pamatdati	13
1.2. Cerebrālu metastāžu epidemioloģija.....	14
1.3. Cerebrālu metastāžu prognostiskie faktori	16
1.4. TP53 mutācijas un cerebrālas metastāzes	18
1.5. Cerebrālu metastāžu ķirurģiska ārstēšana.....	19
1.5.1. Ķirurģiskas ārstēšanas pamatprincipi	22
1.5.2. Ķirurģiskas ārstēšanas priekšrocības	23
1.5.3. Operatīva un postoperatīva morbiditāte un mortalitāte	23
1.5.4. Protokola “Ķirurģiska evakuācija + WBRT” salīdzinājums ar protokolu “Ķirurģiska evakuācija + SRS”	24
1.5.5. Protokola “Ķirurģiska operācija + WBRT” salīdzinājums ar protokolu “SRS + WBRT”	24
1.5.6. Protokola “Ķirurģiska operācija + WBRT ” salīdzinājums ar protokolu “SRS monoterapijas veidā”	26
1.5.7. Protokola “Ķirurģiska operācija + SRS” salīdzinājums ar protokolu “SRS monoterapijas veidā”	27
1.6. Radioķirurģija (SRS)	29
1.6.1. Radioķirurģijas (SRS) iekārtu pamatprincipi	30
1.6.2. Stereotaktiskās radioķirurģijas (SRS) sistēmas	31
1.6.3. SRS ārstēšanas komplikācijas	32
1.6.4. Protokola “SRS + WBRT” salīdzinājums ar protokolu “SRS monoterapijas veidā”	33
1.6.5. Protokola “SRS monoterapijas veidā” salīdzinājums ar protokolu “WBRT monoterapijas veidā”	35
1.7. Visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT).....	35
1.7.1. Protokola “WBRT monoterapijas veidā” salīdzinājums ar protokolu “WBRT + SRS”	36
1.8. Ķīmijterapija, galvas smadzeņu kompleksās terapijas protokols	39
1.8.1. Protokola “WBRT ” salīdzinājums ar protokolu “WBRT + ķīmijterapija”	40
1.8.2. Protokola “Ķīmijterapija” salīdzinājums ar protokolu “ķīmijterapija + WBRT”	44
2. MATERIĀLS UN METODES.....	47
2.1. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupa	47
2.1.1. Pētījuma populācija	47
2.1.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums	48
2.2. Radioķirurģiski ārstēto pacientu grupa	52
2.2.1. Pētījuma populācija	52
2.2.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums	52
2.2.3. Radioķirurģijas pielietojuma apraksts	53
2.2.4. Radioķirurģijas izpildes kvalitātes nodrošināšana.....	54
2.3. Histoloģiskā materiāla ģenētiskā analīze	55
2.3.1. DNS izdalīšana no formalīnā fiksētiem un parafīnā guldītiem audiem.....	55
2.3.2. RL-PKĶR/AIK analīze TP53 gēna 5.–8. eksonu mutāciju noteikšanai.....	56
2.3.3. Gēna TP53 5.–8. eksonu sekvencēšana	59
2.4. Datu statistiskā analīze.....	61

3. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE	63
3.1. Rezultāti un to analīze ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupā.....	63
3.1.1. Pacientu grupas raksturojums	63
3.1.2. Ķirurģiskā pieeja un metastāžu evakuācijas apjoms.....	67
3.1.3. Perioperatīvas komplikācijas	69
3.1.4. Pēcoperācijas pacientu klīniskā stāvokļa izvērtējums pēc Karnofska skalas ...	70
3.1.5. Postoperatīvās dzīvildzes rādītāji un to ietekmējošo faktoru analīze	72
3.1.5.1. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru vienvariantu analīze	74
3.1.5.2. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru daudzvariantu analīze	78
3.1.6. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupu 1., 2., 3. un 4. protokola ārstēšanas gaita un rezultāti	79
3.1.6.1. (1. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti	81
3.1.6.2. (2. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti	82
3.1.6.3. (3. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti	82
3.1.6.4. (4. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti	83
3.2. Rezultāti radioķirurģiski ārstēto pacientu grupā.....	84
3.3. Cerebrālo metastāžu <i>TP53</i> gēna analīzes rezultāti	90
4. DISKUSIJA	94
SECINĀJUMI	105
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	106
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	107
PUBLIKĀCIJU SARAKSTS	114
TĒZES UN DALĪBA STARPTAUTISKAJĀS KONFERENCĒS	115
TĒZES UN DALĪBAS KONFERENCĒS LATVIJĀ	116

DARBĀ LIETOTIE APZĪMĒJUMI

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

IEVADS

Tēmas aktualitāte

Ilgstoši bija izplatīts uzskats, ka diagnoze „cerebrālas metastāzes” apzīmē terminālu vēža stadiju, un tālākais ārsta uzdevums ir nodrošināt adekvātu pacienta paliatīvu ārstēšanu. Kādreiz onkologam bija problemātiski ieteikt terapiju, ņemot vērā faktu, ka vairumam ķīmijterapijas preparātu nepiemīt spēja šķērsot hematoencefālo barjeru. Neiroķirurgi šādā gadījumā, visdrīzāk, operētu tikai solitāru, ķirurģiski viegli pieejamu, simptomātisku metastāzi, bet radioterapeiti ordinētu paliatīvu visu galvas smadzeņu apstarošanu, tādējādi veidotos jaunas metastāzes un slimība turpinātu progresēt. Ņemot vērā daudzus jaunus diagnostikas un terapijas aspektus un uzlabojumus, būtu nepieciešams pārskatīt visbiežāk sastopamā intrakraniālā audzēja ārstēšanu un pieeju minētās diagnozes gadījumā.

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.

Mūsdienīga pieeja cerebrālu metastāžu ārstēšanā ir vērsta uz adekvātu pieejamo ārstēšanas metožu (ķirurģiskas terapijas, radioterapijas un ķīmijterapijas) kombināciju, lai nodrošinātu pacientu dzīves kvalitātes 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 tālāka pētījumu veikšana un rezultātu apkopošana, jo īpaši pacientiem ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm.

Mūsu pētījums ir nozīmīgs arī salīdzinājumā ar pasaules vadošajos literatūras izdevumos apkopotajiem rezultātiem, kuros saistībā ar cerebrālo metastāžu ķirurģiskas ārstēšanas augsto sarežģītības pakāpi atspoguļoti pētījumi ar nelielu pacientu skaitu. Parasti tie ir 30–60 pētījumā iekļauti ķirurģiski ārstēti cerebrālu metastāžu pacienti (10; 28; 44; 47; 52; 57; 80; 125; 127); tas ļauj par pietiekami nozīmīgiem uzskatīt mūsu 40 ķirurģiski ārstēto pacientu rezultātu analīzi un veiktos secinājumus.

Problēmas nostādne un darba zinātniskā novitāte

Metastāzes galvas smadzenēs ir visbiežāk sastopamais intrakraniālo audzēju veids, kas rodas 10–40% visu vēža slimnieku (37; 132) un, visticamāk, ir saistīta ar populācijas

novecošanos, labāku pamatslimības sistēmisko ārstēšanu un labākām attēldiagnostikas metodēm (133). Vēža diagnozes noteikšanas laikā metastāzes smadzenēs ir arvien biežāks saslimstības un mirstības, kā arī kognitīvo traucējumu iemesls (15; 76). Taču, kļūstot pieejamām jaunām tehnoloģijām, cerebrālo 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.

Neatbildēts ir jautājums par jaunāko pieejamo ārstēšanas instrumentu adekvātu izvēli un pacientu atlasīti agresīvas un mērķtiecīgas terapijas pielietošanai.

Pētījumā izvirzītie mērķi un uzdevumi ir sistematizēt pasaulē veikto pētījumu rezultātus un, apkopojot Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas darba rezultātus un pieredzi, izstrādāt sākotnējās ārstēšanas izvēles rekomendācijas slimniekiem ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm, izmantojot jaunākās, Latvijā pieejamās tehnoloģijas.

Veicot darbu pie prognostisko rādītāju analīzes, pirmo reizi Latvijā tika veikta evakuēto cerebrālo metastāžu histoloģiskā materiāla ģenētiskā analīze klīniski nozīmīgu *TP53* gēna mutāciju konstatācijai.

Nemot vērā faktu, ka kopš 2010. gada, kad Latvijā tika iegādāta un ieviesta unikāla aparatūra – *Novalis* (attēl vadīta bezrāmja stereotaktiskas radioķirurģijas iekārta) ļaundabīgu jaunveidojumu radioķirurģiskai ārstēšanai, pētījumā tika iekļauta nodaļa par pirmajiem apkopotajiem rezultātiem un ārstēšanas gaitu gan vienas, gan vairāku cerebrālu metastāžu gadījumos. Jāuzsver, ka arī vienas metastāzes radioķirurģiskas ārstēšanas rezultāti ir ļoti būtiski pacientiem ar divām un vairāk 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.

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 parciālu galvas smadzeņu metastāžu evakuāciju.
4. Izanalizēt ārstēšanas rezultātus pacientiem, kuriem tika veikta parciāla 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.

Promocijas darba struktūra un personīgais ieguldījums

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

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 operāciju veicējs vai asistents. Autors piedalījies arī kompleksas terapijas plānošanā un slimnieku simptomātiskajā terapijā un novērošanā.

Ētiskie aspekti

Promocijas darba veikšanai tika saņemta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas piekrišana (lēmums Nr. 3 – AM/12, 01.02.2012.).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Cerebrālu metastāžu pamatdati

Cerebrālās metastāzes ir visbiežāk sastopamais intrakraniālo audzēju veids (117).

Metastātisko galvas smadzeņu audzēju grupā pirmo vietu ieņem elpošanas orgānu audzēji (50%), tālāk seko krūts vēzis (15%) un melanomas (10%); no tiem melanoma raksturojas ar visbiežāko izpausmi vairāku cerebrālu metastāžu veidā. Atbilstoši literatūras datiem lielam vēža slimnieku skaitam (21–86%) attīstīsies vairākas cerebrālas metastāzes (26; 117). Tomēr, neskatoties uz visām pieejamajām izmeklēšanas metodēm, līdz pat 15% slimnieku neizdodas identificēt primārā vēža lokalizāciju (1).

Pacientam cerebrālas metastāzes diagnoze saistās ar sliktāku prognozi gan attiecībā uz paredzamo dzīvildzi, gan arī ar dzīves kvalitātes pazemināšanos. 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 (134).

Cerebrālās metastāzes var būt asimptomātiskas, bet var arī prezentēties ar tādiem invalidizējošiem simptomiem kā krampju lēkmēm, parēzēm un paralīzēm, valodas vai sazināšanās defektiem, kognitīviem traucējumiem. Šīs komplikācijas var negatīvi ietekmēt pacientu dzīves kvalitāti, radot funkcionālās neatkarības ierobežojumus, ierobežojot spēju piedalīties sociālās aktivitātēs un radot personības izmaiņas. Jāpiemin arī, ka cerebrālo metastāžu slimnieku aprūpe un ārstēšana ir saistīta ar papildus finansiāla rakstura apgrūtinājumiem pacientam un viņa radniekiem (31). Tāpēc, lai samazinātu iespējamo komplikāciju risku un uzlabotu prognozi attiecībā uz dzīvildzi un dzīves kvalitāti, jo īpaši svarīga ir agrīna cerebrālo metastāžu diagnosticēšana.

Pašreiz pieejamās cerebrālo metastāžu ārstēšanas iespējas ir ķirurģiska rezekcija, stereotaktiska radioķirurģija (SRS), visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT), ķīmijterapija un simptomātiska terapija lietojot kortikosteroīdus un dehidratējošus līdzekļus (134).

Sakarā ar būtisku vēža pacientu dzīvildzes un skaita pieaugumu, uzlabojoties cerebrālo metastāžu savlaicīgākai un precīzākai pieejamai diagnostikai ar CT un MR metodēm, attīstoties cerebrālu metastāžu veidošanās riska grupu ātra un pieejama skrīninga iespējai, pēdējo desmitgažu laikā ir pieaugusi konstatēto cerebrālo metastāžu incidence, bet šo pacientu adekvāta tālākās ārstēšanas taktikas izvēle joprojām ir problēma. Īpaši nozīmīga tā ir pacientiem ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm. Ļoti būtiska ir šādu pacientu atlase agresīvākai ārstēšanas taktikas izvēlei (31). Pašreizējā pieeja ir vērsta uz adekvātas pieejamo

ārstēšanas veidu kombinācijas izvēli, lai nodrošinātu dzīvildzes pagarināšanu un dzīves kvalitātes saglabāšanu.

1.2. Cerebrālu metastāžu epidemioloģija

Saskaņā ar Slimību profilakses un kontroles centra datiem 2011. gadā Latvijā cerebrālo metastāžu incidences rādītājs ir 2,72/100 000 cilvēku (13).

Cerebrālās metastāzes ir visbiežāk sastopamais intrakraniālo audzēju veids, taču nav viennozīmīgu datu par to faktisko incidenci un prevalenci. Pieejamie literatūras dati ir atšķirīgi, piemēram, 1970. gadā *Goumundsson* (40) publicēja pētījuma datus no Islandes, konstatējot cerebrālo metastāžu incidenci 2,8/100000. Savukārt Maijo klīnikas pētījumā (99) konstatētā incidence 33 gadu ilgu novērojumu laikā bija 11,1/100000. Divos lielos populāciju pētījumos ar pacientiem, kuriem tika diagnosticēts kolorektāls vēzis, plaušu vēzis, nieru karcinoma vai melanoma, cerebrālas metastāzes tika diagnosticētas 8,5–9,6% slimnieku (7; 123). Incidences rādītāji bija atšķirīgi atkarībā no primārā audzēja veida, – kumulatīvā incidence pacientiem ar plaušu karcinomu bija 16,3–19,9%, nieru karcinomas gadījumā – 6,5–9,8%, melanomas gadījumā – 6,9–7,4%, plaušu vēža gadījumā – 5,0–5,1% un kolorektālās karcinomas gadījumā – 1,2–1,8%.

Dažādiem primārā vēža tipiem ir atšķirīga tendence radīt metastāzes galvas smadzenēs. Visbiežāk cerebrālas metastāzes var radīt plaušu vēzis (66), piemēram, 1978. gadā *Posner et al.* veiktajā (105) autopsijas pētījumā tika konstatēts, ka 18–24% smadzeņu metastāžu ir plaušu vēža ģenēzes. Pētījuma dati pierādīja, ka arī krūts vēzis, melanoma, kolorektālais vēzis un nieru šūnu karcinomas bieži metastazēja galvas smadzenēs. 10% no kopējā metastāžu primārā avota bija hematoloģisku audzēju ģenēzes, un tām visbiežāk bija raksturīga leptomeningeāla izplatības forma.

Vērojams dažāds plaušu vēža histoloģisko formu sastopamības biežums, – sīkšūnu plaušu vēzim ir lielāka varbūtība metastazēt galvas smadzenēs, salīdzinot ar nesīkšūnu plaušu vēzi.

Melanomai, kas konstatēta aptuveni 1% gadījumu no visiem vēža veidiem, ir ļoti liela tendence metastazēt galvas smadzenēs (73) – 90% autopsijas pētījuma IV stadijas melanomas pacientu tika konstatētas cerebrālas metastāzes. Jāpiemin, ka melanomām, kas lokalizētas kakla un galvas rajonā, ir vislielākā tendence metastazēt galvas smadzenēs, salīdzinot ar citām iespējamām primāro melanomu lokalizācijām (24).

Cerebrālu metastāžu incidence vīriešiem un sievietēm ir aptuveni vienāda. Salīdzinot pa orgānu sistēmām, piemēram, testikulāriem un dzimumorgānu vēžiem ir lielāka tendence metastazēt galvas smadzenēs, nekā olnīcu un vulvāriem vēžiem (100).

Epidemioloģiskie dati liecina, ka visbiežāk cerebrālās metastāzes tiek diagnosticētas 50–70 gadu vecumā (49).

Lai arī aptuveni 80% slimnieku cerebrālās metastāzes tiek diagnosticētas jau zināmas primārā vēža saslimšanas gadījumā (metahrona prezentācija), ir gadījumi, kad smadzeņu metastāzes tiek diagnosticētas vienlaicīgi ar primāro saslimšanu (sinhrona prezentācija), vai pat tās tiek diagnosticētas, pirms tiek atklāts primārais audzējs (priekšlaicīga prezentācija) (45). Līdz pat 10% gadījumu, kad tiek diagnosticētas cerebrālās metastāzes, tas, galu galā, ļauj identificēt primāro audzēju (37).

Jāpiemin, ka no priekšlaicīgās prezentācijas metastāžu slimnieku grupas aptuveni 15% slimnieku tā arī neizdodas diagnosticēt primāro audzēju (8). Šajos gadījumos biopsijas apstiprinātā diagnoze parasti ir adenokarcinoma vai zemu diferencēts vēzis ar precīzi neidentificējamu lokalizāciju (104).

Smadzeņu metastāzes var prezentēties kā vienas no tā daudzajiem veidojumiem (84). Ja smadzeņu metastāze ir kā viens veidojums un nav daļa no metastātiskā procesa, to sauc par solitāru metastāzi. Termins „cerebrāla metastāze” lietojams tad, ja metastāze ir daļa no izplatīta metastātiska procesa. Šī atšķirība ir būtiska, runājot par to, cik agresīva un sekmīga būtu iespējamā pielietotā terapija. Epidemioloģiskie dati liecina, ka viena jeb solitāra metastāze biežāk sastopama primāra krūts vēža, kolorektāla vēža un nieru šūnu karcinomas gadījumā, turpretī plaušu vēzis un, jo īpaši melanoma, visbiežāk veido vairākas cerebrālās metastāzes (26). Būtisks ir fakts, ka pacienti ar vienu cerebrālu metastāzi būtu rūpīgi izmeklējami, lai izslēgtu primāru smadzeņu audzēju vai parenhīmas iekaisuma procesu. *Patchell et al.* (95) veiktajā pētījumā 11% gadījumu pacientiem ar izolētu parenhimālu veidojumu tika konstatēta primāra glioma vai smadzeņu abscess prognozētās metastāzes diagnozes vietā.

Gavrilovic et al. (37) un *Delattre et al.* (26) veiktajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka 37–50% pacientu ir viena metastāze, turpretim 50–63% sākotnējās prezentācijas brīdī ir divas, trīs un vairāk metastāžu.

Svarīgi ir pieminēt, ka pētījumos, kuros salīdzināti CT un MR ar kontrastvielu veikti izmeklējumu rezultāti, konstatēts, ka pacientiem ar CT konstatētu vienu cerebrālu metastāzi, veicot MR izmeklējumu, var tikt konstatētas vairākas cerebrālās metastāzes (53).

Divu līdz trīs cerebrālu metastāžu gadījumā tiek runāts par oligometastāzēm, bet četru un vairāk cerebrālu metastāžu gadījumā – par multiplām metastāzēm.

1.3. Cerebrālu metastāžu prognostiskie faktori

Pirms tiek uzsākta ārstēšana, svarīgi ir apzināties, ka ne visi pacienti no pielietotās terapijas būtu potenciāli ieguvēji, un pirms iespējamā ārstēšanas plāna izstrādāšanas svarīgi ir apsvērt daudzus faktorus. Tradicionālie kritēriji, kas ir aktīva ārstēšanas plāna priekšnosacījums, ir šādi: labs fiziski funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska skalas (> 70 punkti), viena un ķirurģiski viegli pieejama metastāze un stabila / kontrolēta pamatslimība. Karnofska skala (KPS) parāda pacienta spēju veikt ikdienas darbības; ja skalas rādītājs ir ≥ 70 , ir labāks ķirurģiskās ārstēšanas iznākums (119).

1997. gadā RTOG (*radiation therapy oncology group*) 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 un ekstrakraniālās slimības smagums (36). Pacienti, kuri iekļauti RPA I klasē, ir vispiemērotākie kandidāti ķirurģiskai vai radioķirurģiskai ārstēšanai. Kritēriji pacientu iekļaušanai RPA I klasē ir šādi: vecums – līdz 65 gadiem, KPS rādītājs ≥ 70 , un nav konstatētas ekstrakraniālās metastāzes ar labu sistēmiskas slimības kontroli. RPA II klases pacienti, kuru KPS rādītājs ≥ 70 , bet kuru vecums ir virs 65 gadiem, un kuriem ir nekontrolēta sistēmiska slimība un, iespējams, citas sistēmiskas metastāzes. Pacienta piederības gadījumā RPA II klasei nepieciešams rūpīgi izvērtēt tā piemērotību mērķtiecīgas terapijas pielietošanai. RPA III klasē iekļaujami pacienti ar KPS rādītāju līdz 70 punktiem, un parasti šiem pacientiem ir vissliktākā prognoze.

Sākot ar 21. gadsimta pirmās desmitgades otro pusi, vispārējā onkoloģijā RTOG RPA prognozēšanas sistēmu sāk nomainīt GPA (*graded prognostic assessment*) prognozēšanas sistēma. 2008. gadā ASV neiroonkologs *Sperduto* ar līdzautoriem publicē GPA sistēmu (135), kas pielāgota galvas smadzeņu metastāžu pacientu klīniskās gaitas prognozēšanai (skat. 1.3.1. tabulu). Šajā prognozēšanas sistēmā netiek uzsvērtā primārā vēža histoloģiskās formas nozīme. Kā viens no veiktā pētījuma rezultātiem ir minēts slēdziens, ka GPA sistēma ir līdzvērtīga RPA sistēmai, bet tā ir mazāk subjektīva un vieglāk lietojama.

1.3.1. tabula

GPA (*graded prognostic assessment*) prognozēšanas sistēma*

	0 punkti	0,5 punkti	1 punkts
Vecums	> 60	50–59	< 50
KPS	< 70	70–80	90–100
Kraniālās metastāzes	> 3	2–3	1
Ekstrakraniālās metastāzes	Ir	–	Nav

*Adaptēts no *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.*

Savukārt 2010. gadā *Sperduto* ar līdzautoriem publicē modificēto *GPA* sistēmu – *DS-GPA (diagnosis-specific graded prognostic assessment)* (136). Šajā sistēmā liela nozīme tiek piešķirta arī primārā vēža histoloģiskajai formai. Iegūtie dati pamatoti ar daudzcentru (11 centru) un 4259 pacientu datu analīzi.

1.3.2. tabula

DS-GPA (*diagnosis-specific graded prognostic assessment*) prognozēšanas sistēma*

	0	0,5	1	2	3	4
Nesīkšūnu plaušu vēzis / sīkšūnu plaušu vēzis						
Vecums	> 60	50–59	< 50	–	–	–
KPS	< 70	70–80	90–100	–	–	–
Kraniālo metastāžu skaits	> 3	2–3	1	–	–	–
Ekstrakraniālo metastāžu skaits	Ir	–	Nav	–	–	–
Nieru vēzis / melanoma						
KPS	< 70	–	70–80	90–100	–	–
Kraniālo metastāžu skaits	> 3	–	2–3	1	–	–
Krūts vēzis / gastrointestināls vēzis						
KPS	< 70	–	70	80	90	100

*Adaptēts no *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.

Analizējot Eiropas vadošo neiroonkologu *R. Soffieti* (130), *M. Weller* (149) un *S. Short* (122) pēdējo 3 gadu pētījumus, kā galvenie, visu vienojošie kritēriji divu un vairāk galvas smadzeņu metastāžu terapijas plānošanai un efektivitātes prognozēšanai tiek izvirzīti šādi parametri: metastāžu skaits (viena (1), oligo (2–3) vai multiplas) un lielums, KPS rādītājs, pacienta vecums un ekstrakraniālu metastāžu klātie.

Labākie vidējās dzīvildzes rādītāji ir pacientiem ar lielāku laika intervāla starpību starp primārā audzēja diagnozi un cerebrālu metastāžu diagnosticēšanu. Daudzi pētījumi ir apstiprinājuši šo saistību. *Pieper et al.* (102) veiktajā pētījumā tika pētīta korelācija starp cerebrālo metastāžu brīvo periodu un dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi, un tika novērots, ka 12–24 mēnešus garš, no cerebrālām metastāzēm brīvs periods ir daudzsolos rezultāts garākai dzīvildzei. Krūts vēža pacientēm tika izvērtēts no cerebrālas metastāzes slimības brīvais laika posms un konstatēts, ka tām pacientēm, kurām 12–24 mēnešu periodā netika konstatētas

cerebrālas metastāzes, ar garāku dzīvildzi pēc veiktās kraniotomijas bija pacientes, kurām bija garāks no metastāzēm brīvais periods. Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī citos pētījumos (63; 113). Sinhrona metastāžu prezentācija parasti ir saistīta ar sliktiem dzīvildzes rādītājiem, īpaši pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi.

Leptomeningeāla slimības izplatība ir saistāma ar sliktāku prognozi, un parasti šādos gadījumos ir rūpīgi jāapsver, vai pacientam ir mērķtiecīgi piedāvāt operatīvu terapiju. *Wronski et. al.* (149) pētījumā tika iekļautas 70 pacientes ar operētām krūts vēža cerebrālām metastāzēm, un meningeālas karcinomatozes neesamība bija neatkarīgs faktors pagarinātai dzīvildzei.

Primārā audzēja histoloģiskā forma ir nozīmīga tālākās kompleksās terapijas plānošanā. Nieru audzēji un melanoma (63) tiek uzskatīti par radiorezistentiem, jo tie ir nejutīgi pret visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT), taču tie var tikt ārstēti, izmantojot stereotaktisku radioķirurģiju vai ķirurģiju, tā panākot labu lokālu audzēja kontroli (1; 126). Par rezistentiem audzējiem pret ķīmijterapiju tiek uzskatīti: melanoma, nieru šūnu karcinoma un nesīkšūnu plaušu vēzis. No pašreiz pieejamajiem datiem vissliktākā prognoze saistāma ar metastātiskiem plaušu, nieru audzējiem un melanomu (63).

1.4. TP53 mutācijas un cerebrālas metastāzes

TP53 ir 20 kb liels tumoru supresijas gēns, kurš ir lokalizēts 17 hromosomas īsajā plecā (17p13.1). Mutācijas *TP53* gēnā noved pie audzēja supresijas spējas zaudēšanas. Šī gēna mutācijas ir visbiežākā ģenētiskā alterācija cilvēka audzēju grupā. Ir atklātas daudzas *TP53* gēna mutācijas 50% no audzējiem, kas sastopami cilvēkam. Somatiskas mutācijas *TP53* gēnā ir sastopamas lielākajā daļā no sporādiskajiem cilvēka audzējiem, un to frekvence variē no 5 līdz 70% atkarībā no audzēja veida un audzēja stadijas. *TP53* mutācijas noteikšanai var būt prognostiska informācija par audzēja atbildes reakciju uz pielietoto terapiju un attiecībā uz pacienta dzīvildzi.

Dažādas *TP53* somatiskas mutācijas (punktveida mutācijas, insercijas, delēcijas) izraisa dažādus efektus uz p53 proteīna sintēzi un funkcijām un var novest pie pilnīgas proteīnu sintēzes nomākšanas vai arī funkcionāli izmainītu proteīnu ražošanas, kas var novest pie dažādiem bioloģiskiem efektiem un atstāt iespaidu uz audzēju klīnisko gaitu un rezultātiem.

Visbiežākā alterācija ir punktveida mutācijas *TP53* gēnā, kas noved pie patoloģiska proteīna sintēzes. p53 proteīnam ir būtiska loma šūnu cikla regulācijā, kā arī tumora supresijas

funkcijas nodrošināšanā, jo tas nodrošina šūnas aizsardzību pret genomu degradējošiem faktoriem, piemēram, jonizējošās radiācijas, UV starojuma, ķīmiskiem radikāļiem u. c.

p53 audzēja supresijas aktivitāte, kas joprojām nav pilnīgi skaidra, izpaužas ar tā spēju modulēt šūnu migrāciju. Ir pierādīts, ka p53 inhibē CDC42-inducētu filapodiju veidošanos. p53 funkcijas zudums palielina šūnu kustīgumu un var veicināt audzēja invazivitāti.

Literatūrā ir pieejami metaanalīzes pētījumi, kas norāda uz prognostisko nozīmību p53 statusam pie nesīkšūnu plaušu audzēja un krūts vēža (27; 120). Krūts vēža gadījumā, dažādi mutāciju veidi asociējas ar dažādu klīnisko iznākumu. Literatūrā arī ir pieejami daudzi retrospektīvi pētījumi, kas saista p53 mutācijas ar sliktāku prognozi un nepietiekamu atbildi uz pielietoti terapiju, taču klīniskā nozīme šiem datiem joprojām ir ļoti pretrunīga mutāciju daudzuma dēļ, kā arī dažādu audzēja veidu un stadiju dēļ un galvenais faktors ir tas, ka nav prospektīvu nejaušinātu dubultaklu pētījumu.

Pretēji iepriekš minētajam, nav liels to pētījumu skaits, kas *TP53* mutācijas novērtētu cerebrālās metastāzēs un analizētu to ietekmi uz pacientu prognozi. 2012. gadā *Nigro et al.*(83) publicēja datus par krūts vēža pacientēm, kurām tika analizēti 23 krūts vēža cerebrālu metastāžu histoloģiskie preparāti no divām dažādām klīnikām un ģenētiski analizējot cerebrālo metastāžu materiālus, *TP53* mutācija bija visbiežākā mutācija. Preparātos *TP53* mutāciju biežums katrā sērijā attiecīgi bija 32 un 23%. Līdzīgi rezultāti ir iegūti arī *Pharaaoah et al.* (100), *Olivier et al.*(88) un *Ding et al.* (27) pētījumos.

Schlegel et al.(120) 1992. gadā analizējot 6 pacientu datus no izoperētiem primāriem plaušu tumoriem un sekundārām cerebrālām metastāzēm ieguva identiskus datus ar patoloģisku p53 esamību kā primārajā audzējā tā iegūtajos metastāzes fragmentos.

Lai gan ir pagājuši vairāk nekā 20 gadu kopš pirmās *TP53* mutācijas tika atklātas, p53 statusa novērtējums nenodrošina skaidras tā klīniskā pielietojuma indikācijas. Plašā mutāciju un metodoloģisko pieeju heterogenitāte p53 statusa izvērtēšanā rada lielākās grūtības kā arī nav pieejami vienoti kritēriji p53 status novērtēšanā attiecībā uz diagnozi un prognozi.

1.5. Cerebrālu metastāžu ķirurģiska ārstēšana

Pirmais par cerebrālu metastāžu ķirurģiskas ārstēšanas rezultātiem 1926. gadā ziņoja *Grants* (41). Viņš secināja, ka ne radikālai, ne paliatīvai cerebrālu metastāžu ķirurģiskai ārstēšanai nav „ilglaicīga” rezultāta, un tā pielietojama tikai gadījumos ar nekontrolēti paaugstinātu intrakraniālo spiedienu. 1933. gadā *Oldbergs* bija pirmais, kas ziņoja par optimistiskiem rezultātiem ķirurģiski ārstētiem pacientiem, kuriem bija raksturīga pagarināta pēcoperācijas dzīvildze (87). Tomēr tikai pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados, attīstoties

mūsdienīgām izmeklēšanas tehnoloģijām – datortomogrāfijai un magnētiskai rezonansei –, cerebrālu metastāžu ķirurģiska ārstēšana ieguva plašāku pielietojumu (33). Laika posmā līdz pagājušā gadsimta astoņdesmitajiem gadiem tikai dažos pētījumos tika ziņots par iespējamu operatīvās terapijas efektivitāti, tomēr iegūtajiem rezultātiem bija raksturīga īsa vidējā dzīvildze (līdz 6 mēnešiem) un augsta pēcoperācijas mirstība (10–30 %) (43; 138).

1990. gadā *Patchell et al.* randomizētā pētījumā pirmo reizi pierādīja RPA I klases pacientu ieguvumu, pielietojot operatīvo terapiju un visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT), salīdzinot tikai ar visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) pacientiem, kuriem ir viena cerebrālā metastāze (95). Pētījumā tika pierādīts, ka ķirurģiskas ārstēšanas pievienošana terapijā uzlaboja pacientu ārstēšanas rezultātus: vidējā dzīvildze bija būtiski garāka to pacientu grupā, kuri saņēma ķirurģisku ārstēšanu un visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) (40 nedēļas pret 15 nedēļām, $p < 0,01$). Pacienti, kuri tika ārstēti ķirurģiski, ilgāk saglabāja funkcionālu neatkarību (38 nedēļas pret 8 nedēļām, $p < 0,005$).

Šī būtiskā pētījuma rezultātus apstiprināja vairāki randomizētie pētījumi (129; 145). Šajos randomizētajos kontrolētajos pētījumos tika novērots, ka WBRT papildināšana ar tumora rezekciju pacientiem, kam ir viena ķirurģiski pieejama metastāze smadzenēs, nodrošina labāku dzīvildzi un funkcionālo neatkarību, nekā WBRT monoterapijas veidā. Piemēram, *Vecht et al.* (145) veiktajā randomizētajā pētījumā (iegūti I klases pierādījumi), kurā piedalījās 63 pacienti, tika salīdzināts ārstēšanas iznākums pēc vienas smadzeņu metastāzes ķirurģiskas evakuācijas, kam sekoja WBRT, un ārstēšanas iznākums pēc WBRT monoterapijas veidā. WBRT tika veikta atbilstoši jaunai shēmai – divās daļās pa 2 Gy dienā ar kopējo devu 40 Gy. Pacienti tika sagrupēti pēc primārā audzēja lokalizācijas (plaušu vēzis salīdzinājumā ar citas primārās lokalizācijas audzēju) un ekstrakraniālās slimības stāvokļa (progresējoša salīdzinājumā ar stabilizētu). Tika salīdzināta abās grupās novērotā dzīvildze un dzīves kvalitāte, kas saistīta ar funkcionālu neatkarību. Pacientiem, kuri saņēma kombinētu terapiju, bija garāka dzīvildze ($p = 0,04$) un funkcionālās neatkarības periods ($p = 0,06$). Minētie rādītāji bija visizteiktākie pacientiem ar stabilizētu ekstrakraniālo slimību (vidējā dzīvildze 12 mēneši pret septiņiem mēnešiem, vidējais funkcionālās neatkarības periods – deviņi mēneši pret četriem mēnešiem). Pacientiem ar progresējošu ekstrakraniālo slimību, neatkarīgi no saņemtās terapijas veida, vidējā dzīvildze un funkcionālās neatkarības periods bija attiecīgi 5 un 2,5 mēneši.

Pēc tam abi šie terapijas veidi tika vērtēti arī trešajā randomizētajā pētījumā (iegūti I klases pierādījumi, *Mintz et al.*) (77), un tas bija visplašākais pētījums. 43 pacienti saņēma tikai staru terapiju (3000 cGy 10 daļās), bet 41 pacients tika operēts un apstarots. WBRT

monoterapijas grupā vidējā dzīvildze bija 6,3 mēneši salīdzinājumā ar 5,6 mēnešiem to pacientu grupā, kuri tika operēti un saņēma WBRT ($p = 0,24$). Lielākā daļa pacientu nomira pirmā gada laikā (70 % WBRT monoterapijas grupā un 88 % to pacientu grupā, kuri tika operēti un saņēma WBRT). Mintz un viņa kolēģi secināja, ka pētījumā nav iegūti pierādījumi tam, ka staru terapijas papildināšana ar ķirurģisku operāciju uzlabo ārstēšanas iznākumu pacientiem ar vienu metastāzi galvas smadzenēs. Jāpiemin, ka pētījumā neizdevās pierādīt terapijas shēmu efektivitātes atšķirības tāpēc, ka pētījumā tika iekļauti pacienti ar mazu KPS novērtējuma punktu skaitu un plašu, nekontrolētu sistēmisku slimību.

Lai gan ķirurģiskās terapijas iespējas vairāku cerebrālu metastāžu gadījumā ir ierobežotas, tomēr ir pētījumi, kas uzskatāmi parāda to, ka šī terapija var būt efektīva. Īpaši būtiski tas ir pacientiem ar vairākām metastāzēm, ja tās rada masas efektu. Retrospektīvā Bindal et al. veiktajā pētījumā (10) ķirurģiski tika ārstēti 56 pacienti, kam konstatētas vairākas cerebrālās metastāzes. No pētījuma datiem izrietēja, ka līdzīgi dzīvildzes rādītāji (14 mēneši) bija pacientiem, kuriem tika rezecētas visas metastāzes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tika rezecēta solitāra metastāze; turpretī pacientiem, kuriem netika rezecētas visas metastāzes, bija salīdzinoši sliktāka prognoze. Retrospektīvā Wronski et al. veiktajā pētījumā (151) 70 pacientiem ar rezecētām vienu vai vairākām metastāzēm ir iegūti līdzīgi rezultāti. Pretēji rezultāti tika iegūti Hazuka et al. veiktajā pētījumā (44) pacientiem ar multiplām metastāzēm, un tie saistījās ar sliktāku prognozi šiem pacientiem. Nussbaum et al. (86) ziņoja par sava pētījuma datiem tiem pacientiem ar rezecētām vairākām cerebrālām metastāzēm, kuru vidējā dzīvildze bija 6 mēneši, pret 3 mēnešu dzīvildzi tiem pacientiem, kuri saņēma tikai visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT). Pētījumos ar 2–3 metastāzēm, kuru gadījumā pacientiem tika rezecētas simptomātiskās metastāzes ar sekojošu visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT), dzīvildzes dati atbilda pacientiem ar rezecētu solitāru metastāzi (92; 137).

Kocher et al. (57) nesen veiktā randomizētā pētījumā tika salīdzināti pacienti, kam bija ne vairāk par trim metastāzēm smadzenēs un kontrolēta ekstrakraniāla slimība. Pacienti tika randomizēti iedalīti novērošanas grupā vai grupā, kas pēc SRS vai operācijas saņēma WBRT. Pavisam pētījumā piedalījās 359 pacienti, no kuriem 160 tika operēti. Lai gan pētījuma laikā operētie pacienti un pacienti, kas saņēma WBRT, netika tieši salīdzināti ar tiem, kuri saņēma tikai WBRT, saskaņā ar autoru aprakstu pēc operācijas papildus veikta WBRT salīdzinājumā ar ķirurģisku operāciju vai SRS, kam seko novērošana, nenodrošina ieguvumu apstākļos, kas saistīts ar laiku līdz funkcionālās neatkarības zaudēšanai (attiecīgi 9,5 pret 10 mēnešiem, $p = 0,71$) vai kopējo dzīvildzi (10,7 pret 10,9 mēnešiem, $p = 0,89$). Pētnieki secināja, ka

papildterapija ar *WBRT* pēc *SRS* vai ķirurģiskas smadzeņu metastāžu ārstēšanas samazina intrakraniālas slimības recidīvu un neiroloģiskas nāves gadījumu sastopamību, tomēr nepagarina funkcionālas neatkarības periodu un kopējo dzīvildzi.

Lai gan daudzi no šiem datiem ir iegūti pirms 20 gadiem, tie joprojām ir nozīmīgi un aktuāli, pieņemot lēmumus par cerebrālu metastāžu ārstēšanas izvēles taktiku.

1.5.1. Ķirurģiskas ārstēšanas pamatprincipi

Galvenais ķirurģiskas ārstēšanas mērķis ir maksimāli radikāla visu audzēja audu rezekcija un minimāla apkārtējo normālo audu rezekcija, lai iegūtu „tīru” rezekcijas robežu. To ir iespējams nodrošināt, izmantojot pieejamo mikroneiroķirurģijas aprīkojumu, operācijas mikroskopu vai ķirurģiskās lupas un mikroneiroķirurģiskos instrumentus. Īpaši uzmanīgi nepieciešams manipulēt ar asinsvadiem, kas iet garām patoloģiskajiem audiem vai šķērso tos, apgādājot normālos, funkcionāli svarīgos audus. Lai samazinātu iespējami funkcionāli svarīgu zonu bojājumu, subkortikālo veidojumu pieejas vieta jāveido tur, kur tie atrodas vistuvāk smadzeņu virsmai, izņemot gadījumus, kad veidojums lokalizēts zem funkcionāli svarīgās zonas. Lai izvairītos no kortikālas incīzijas, kā izvēles metode var tikt pielietota trans-sulkāla pieeja, bet tas jādara pietiekami uzmanīgi, lai nebojātu smadzeņu rievu šķērsojošus asinsvadus (31).

Lai gan daudziem metastātiskiem veidojumiem ir nosacīta kapsula, kas atvieglo to mikroķirurģisku evakuāciju, dažiem no veidojumiem var būt ļoti grūti nosakāmas robežas. Šādos gadījumos mērķtiecīga ir neironavigācijas un intraoperatīvas ultraskaņas pielietošana (31).

Uzlabojumi un inovācijas preoperatīvas plānošanas un intraoperatīvas evakuācijas etapos ir būtiski uzlabojuši metastāžu rezekcijas apjomu un rezultātus. Metastāžu plānveida evakuācija nav iedomājama bez neironavigācijas pielietošanas, kas ļauj precīzi lokalizēt metastāzi pirms operācijas un tādējādi samazināt kraniotomijas pieejas logu un izvairīties no normālo smadzeņu audu bojājuma, kā arī ļauj viegli lokalizēt metastāzi intraoperatīvi. Gadījumos, kad metastāzei ir liela cistiska komponente, iespējama intraoperatīva smadzeņu dislokācija un neprecizitātes, pielietojot intraoperatīvu neironavigāciju; šādos gadījumos labs atbalsts ir divdimensionālā ultrasonogrāfija, kas ļauj precīzi lokalizēt metastāzi, neskatoties uz intraoperatīvu smadzeņu audu nobīdi (141).

Diskutabls ir jautājums par metastāzes evakuācijas apjomu un tehniku. Tehniski metastāzi iespējams izdalīt divos veidos – metastāzi sadalot un pa gabaliem evakuējot (*piecemeal*), vai arī vienā blokā atdalot metastāzes audus pa perimetru no apkārtējiem

smadzeņu audiem (*en block*). Literatūrā ir pieejami pētījumu dati (93; 140), kuros konstatēts, ka, izmantojot pirmo no minētajām metodēm metastāžu evakuācijai, palielinās tālākas leptomeningeālas diseminācijas un lokālas metastāzes recidīva iespējas risks. Lai samazinātu metastāzes lokāla recidīva iespēju Yoo *et al.* (154) piedāvā veikt paplašinātu rezekciju – papildus metastāzes evakuācijai rezecējot arī apkārt esošo perifokālo zonu 5 mm robežās. Pēc autoru datiem vienu gadu pēc veiktās metastāzes evakuācijas lokāla recidīva rādītāji, rezecējot tikai metastāzi bez perifokālās zonas, bija 58,6% pret 29,1%, kad tika rezecēta metastāze ar perifokālo zonu ($p = 0,01$).

1.5.2. Ķirurģiskas ārstēšanas priekšrocības

Lai arī ķirurģiskā ārstēšana ir salīdzinoši visinvazīvākā metode salīdzinoši ar pārējām ārstēšanas metodēm, tai ir zināmas priekšrocības, ko nespēj nodrošināt pārējās metodes; gadījumos, kad nav zināms primārais metastāzes avots, tā nodrošina histoloģiskas diagnozes iegūšanu un tas ir ļoti būtiski tālāko papildterapiju pielietošanai. Ar ķirurģiskas evakuācijas palīdzību ir iespējams ātri mazināt sekundāras neiroloģiskas komplikācijas, piemēram, intrakraniālās hipertensijas sindromu (to nosaka metastāzes masas efekts un apkārtējā tūska), sekundāru hidrocefāliju un novērst smadzeņu stumbra ķīlēšanos.

Jāpiemin, ka direkta ķirurģijas laikā metastāzes evakuācijas dobumā iespējams lietot arī lokālus ķīmijterapijas līdzekļus, piemēram, BCNU – 1,3- bis(2-hloretil)-1-nitrozourīnvielu (Gliadel Wafer; Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD). Lai arī šā preparāta izmaksas ir ļoti augstas, atbilstoši Ewend *et al.* (30) pētījuma datiem, lietojot BCNU lokālos preparātus pēc ķirurģiskas metastāžu evakuācijas kombinācijā ar visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT), lokāla recidīva rādītājs bija 0% un dzīvildzes rādītāji viena un divu gadu atskaites punktā – attiecīgi 33% un 25%.

1.5.3. Operatīva un postoperatīva morbiditāte un mortalitāte

Pētījumos par ķirurģisko mortalitāti pieņemts uzskatīt nāvi 30 dienu laikā pēc veiktās operācijas. Salīdzinot ar agrāk veikto pētījumu datiem, ķirurģiskā mortalitāte ir būtiski samazinājusies. Tā, piemēram, Cushing 1932. gadā publicētā pētījuma datos ķirurģiskā mortalitāte pēc cerebrālas metastāzes evakuācijas bija 38% (23).

Savukārt cerebrālo metastāžu ķirurģisko rezultātu pētījumu datos, izmantojot mūsdienīgu neiroķirurģisku aprīkojumu, jau no pagājušā gadsimta deviņdesmitajiem gadiem ķirurģiskas mortalitātes dati ir $\leq 3\%$ (9).

Postoperatīva morbiditāte ietver gan neiroloģiska rakstura komplikācijas (parēzes, afāzija, krampji u. c.), un pamatā tās var veidoties gadījumos, kad metastāze ir lokalizēta vai atrodas blakus kādai no funkcionāli svarīgajām zonām, gan komplikācijas bez neiroloģiskas simptomātikas, piemēram, postoperatīva hematoma, brūces infekcija, dziļo vēnu tromboze, plaušu artērijas trombembolija u. c. Kā būtiskākie faktori, lai tās veidotos, tiek minēts pacienta vecums > 50 gadiem un pacienta funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska skalas < 50 punktiem (118).

Ar mūsdienīgu neiroķirurģijas aprīkojumu un adekvātu perioperatīvu ārstēšanu un aprūpi, pēcoperācijas komplikāciju risks parasti ir < 5%, lai gan ir pieejami ziņojumi par komplikāciju rādītājiem līdz pat 8% (10; 114).

Literatūras dati liecina, ka gadījumos, kad pacientam tiek rezecētas vairākas cerebrālas metastāzes ar vienas vai vairāku kraniotomiju pieeju, tas nesaistās ar paaugstinātu perioperatīvu morbiditāti un mortalitāti (10; 92).

1.5.4. Protokola „Ķirurģiska evakuācija + WBRT” salīdzinājums ar protokolu „Ķirurģiska evakuācija + SRS”

Līdz šim nav veikti prospektīvi pētījumi, lai salīdzinātu iepriekš minētos protokolus. *Serizawa et al.* (125) retrospektīvā pētījumā 34 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēža multiplām cerebrālām metastāzēm veica ķirurģisku metastāžu rezekciju, kam sekoja WBRT, bet 62 pacientiem tika veikta SRS. No otrā protokola 23 pacienti ar SRS palīdzību tika ārstēti vai nu pirms metastāžu ķirurģiskas rezekcijas vai pēc tam, kad viņiem tika veikta par 3 cm diametrā lielāku metastāžu ķirurģiska rezekcija. Pacientiem, kam tika veikta SRS, novēroti ievērojami labāki dzīvildzes (12,5 pret 6,6 mēnešiem) rādītāji, tomēr 23 pacientu apakšgrupai, kam rezekcija tika veikta kombinācijā ar SRS, dzīvildze pētījuma datus netika aprakstīta. Vidējais laiks līdz attālinātai neiroloģiskas ģenēzes nāvei SRS grupā un grupā, kas saņēma WBRT, bija attiecīgi 14 un 17,6 mēneši, tāpēc šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Nemot vērā, ka ir bijuši tikai nedaudzi pētījumi, lai salīdzinātu abas šīs ārstēšanas stratēģijas, nav pietiekami daudz datu, lai kādai no tām dotu priekšroku.

1.5.5. Protokola „Ķirurģiska operācija + WBRT” salīdzinājums ar protokolu „SRS + WBRT”

Galvenais faktors, kas pamato abu šo protokolu kopīgu pielietojumu, ir lokālās kontroles optimizācija gadījumos, kad monoterapija var būt nepietiekama. Jo lielāki ir smadzeņu metastāzes izmēri, jo lielāka ir lokāla metastāzes recidīva iespējamība, ja veikta

tikai operācija vai SRS. Kombinēta terapija rada iespēju pievienot otru terapijas veidu lokālās kontroles uzlabošanai.

Līdz šim nav veikti prospektīvi pētījumi, lai salīdzinātu šos abus terapijas veidus, tomēr ir veikti četri retrospektīvi pētījumi. A. 1996. gadā *Bindal et al.* (9) ir aprakstījis rezultātus, kas iegūti, salīdzinot 62 pacientus, kuriem ir viena metastāze smadzenēs (< 3 cm) un kuri ārstēti ar rezekcijas un *WBRT* palīdzību, ar 31 pacientu, kam veikta SRS un *WBRT*. Pacientu grupas bija ļoti līdzīgas pēc dzimuma piederības, vecuma, KPS rādītājiem, rezekcijas radikalitātes un histoloģiskajiem parametriem. Pirmajā un otrajā grupā *WBRT* saņēma attiecīgi 66 un 71 % pacientu. Autori novēroja, ka pirmās grupas pacientiem (kam veikta rezekcija un *WBRT*) salīdzinājumā ar otras grupas pacientiem bija ievērojami ilgāks laiks līdz recidīvu konstatēšanai un labāka dzīvildze (16,4 pret 7,5 mēnešiem). Turklāt starp pirmās grupas pacientiem bija ievērojami retāki neiroloģiskas nāves un ar ārstēšanu saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumi. B. *O'Neill et al.* (89) ir aprakstījis retrospektīvas analīzes rezultātus 97 pacientiem ar vienu metastāzi smadzenēs. 74 no šiem pacientiem tika veikta rezekcija, bet pārējiem pacientiem tika veikta radioķirurģiska ārstēšana. Abās grupās bija līdzīgs *WBRT* izmantošanas apjoms (attiecīgi 82% ķirurģisko pacientu un 96% radioķirurģisko pacientu grupās). Lai gan pacientu, kam veikta rezekcija, dzīvildzei bija tendence pagarināties līdz vienam gadam (62 pret 56% gadījumu), tā nesasniedza statistisku nozīmīgumu. Tomēr pēc vidēji 20 mēnešus ilgas novērošanas radioķirurģijai pakļautajiem pacientiem bija ievērojami labāki audzēja lokālās kontroles rādītāji (100% gadījumu pret 42% gadījumu).

Turpretim C. *Schögl et al.* (121) retrospektīvā gadījumu kontroles pētījumā, salīdzinot šos terapijas veidus, tika konstatēts, ka labāki rezultāti bija nevis rezecētajiem pacientiem, bet gan pacientiem, kas saņēmuši radioķirurģiju. Pētnieki novēroja 133 pacientus, kam viena smadzeņu metastāze ir ārstēta ar radioķirurģiju vai ķirurģisku rezekciju. Šajā pētījumā tika iekļauti vienīgi pacienti, kam papildus veikta *WBRT*. 67 pacienti tika ārstēti ar radioķirurģijas, un 66 pacienti – ar rezekcijas palīdzību. Radioķirurģijai un *WBRT* tika izmantotas apstarojuma standartdevas. Pacientu, kas tika ārstēti ar radioķirurģiju, vidējā dzīvildze bija 12 mēneši pret 9 mēnešiem pacientiem, kam tika veikta rezekcija, tomēr šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga. Tomēr radioķirurģijai pakļautajiem pacientiem bija ievērojami lielāka lokālās kontroles sastopamība (95 pret 83% gadījumu, $p < 0,05$).

D. *Kocher et al.* (57) nesen veiktā randomizētā pētījumā tika salīdzināti pacienti, kam bija ne vairāk par trim cerebrālām metastāzēm un stabilizēta ekstrakraniāla slimība. Pacienti tika randomizēti iedalīti novērošanas grupā vai grupā, kas pēc SRS vai operācijas saņēma *WBRT*. Lai gan pētījuma laikā operētie un *WBRT* saņēmušie pacienti netika tieši salīdzināti ar tiem, kuri saņēma SRS kombinācijā ar *WBRT*, autori konstatēja, ka kāda sākotnējā terapijas

veida papildināšana ar *WBRT* nenodrošina ieguvumu, kas saistīts ar laiku līdz funkcionālās neatkarības zudumam (attiecīgi 10 pret 9,5 mēnešiem, $p = 0,71$) vai kopējo dzīvildzi (10,9 pret 10,7 mēnešiem, $p = 0,89$).

Lai gan divos iepriekšminētajos pētījumos pacientiem pēc rezekcijas tika novērota statistiski garāka dzīvildze, trešajā pētījumā tika novērota tendence, ka labāka dzīvildze ir pacientiem, kas saņēmuši *SRS*, tomēr tā nerasniedza statistisku nozīmi. Turklāt *Kocher* veiktajā pētījumā netika novērots pēc operācijas vai *SRS* veiktas *WBRT* papildterapijas veidā sniegts ieguvums, kas saistīts ar labāku dzīvildzi vai funkcionālās neatkarības statusu. Tādēļ attiecībā uz pacientiem, kam ir norobežoti audzēji diametrā līdz 3 cm, abas stratēģijas ir pamatotas. Tomēr pacientiem ar simptomātiskiem pieejamiem bojājumiem ķirurģiska metastāzes evakuācija simptomu atvieglošanai var būt piemērotāka izvēle.

1.5.6. Protokola „Ķirurģiska operācija + *WBRT* ” salīdzinājums ar protokolu „*SRS* monoterapijas veidā”

Lai salīdzinātu abu protokolu efektivitāti, ir veikts viens randomizēts (iegūti I klases pierādījumi) un viens retrospektīvs pētījums (iegūti II klases pierādījumi). *Muacevic et al.* (80) ir veicis daudzcentru prospektīvu randomizētu pētījumu, kurā tika iekļauti 33 pacienti, kas tika ārstēti ar rezekcijas un tai sekojošas *WBRT* palīdzību, un 31 pacients, kas saņēma tikai *SRS*. Visu audzēju diametrs bija mazāks par 3 cm, un visiem pacientiem *KPS* bija ≥ 70 . Pētījuma primārais vērtēšanas kritērijs bija kopējā dzīvildze, bet sekundārais – lokālā kontrole, toksicitāte un dzīves kvalitāti raksturojošie parametri. Terapijas rezultāti attiecībā uz dzīvildzi ($p = 0,8$), neiroloģiskas nāves gadījumu sastopamību ($p = 0,3$) un dzīvildzi bez lokāliem recidīviem ($p = 0,06$) neatšķīrās. Radioķirurģijas grupas pacientiem bija lielāka metastāzes recidīva attālināta iespējamība ($p = 0,04$). Radioķirurģija bija saistīta ar retākām blakusparādībām ($p < 0,01$). Sešas nedēļas pēc radioķirurģijas tika novēroti labāki dzīves kvalitāti raksturojošie parametri ($p < 0,05$). Jāpiemin, ka sešus mēnešus pēc ārstēšanas dzīves kvalitāti raksturojošie parametri radioķirurģijas un ķirurģijas grupās neatšķīrās. Autori secināja, ka galvenā radioķirurģijas priekšrocība saistībā ar stacionēšanas ilgumu, terapijas ilgumu un īslaicīgu toksicitātes risku joprojām ir šīs metodes neinvazīvais raksturs.

Tā pati pētnieku grupa iepriekš ir retrospektīvi vērtējusi 56 pacientu grupu, kas bijusi pakļauta tikai radiokirurģijai, minēto grupu salīdzinot ar 52 pacientiem, kas pēc rezekcijas saņēma *WBRT*. Audzēju lielums bija $\leq 3,5$ cm, un abas grupas bija ļoti līdzīgas pēc dzimuma piederības, vecuma, *KPS* rādītājiem un ekstrakraniālās slimības smaguma. Viena gada dzīvildze bija 53% (68 nedēļas) ķirurģijas grupas pacientu un 43% (35 nedēļas)

radioķirurģijas grupas pacientu ($p = 0,19$). Vienu gadu ilga lokālā kontrole tika novērota 75% gadījumu pēc operācijas un 83% gadījumu pēc radioķirurģijas ($p = 0,49$). Viena gada laikā ķirurģijas un radioķirurģijas grupā neiroloģiskas nāves gadījumu sastopamība bija attiecīgi 37 un 39 % ($p = 0,8$). KPS rādītājs < 70 pirms ārstēšanas ļāva prognozēt īsāku dzīvildzi. Periprocedurālas morbiditātes un mortalitātes sastopamība rezekcijas grupā bija 7,7 un 1,6%, bet staru ķirurģijas grupā – 8,9 un 1,2%.

Shinoura et al. (127) ir retrospektīvi vērtējis 28 pacientu grupu, kas bijusi pakļauta tikai radioķirurģijai, to salīdzinot ar 35 pacientu grupu, kas ārstēta ar rezekcijas un staru terapijas palīdzību. Abas šīs grupas bija ļoti līdzīgas pēc dzimuma piederības, vecuma un histoloģiskajiem parametriem, tomēr sistēmiskās slimības smagums nav aprakstīts. Turklāt daži pacienti bija saņēmuši lokālu staru terapiju (RT), kas atšķiras no WBRT, un šo pacientu skaits nav norādīts. Tomēr autori ķirurģijas un RT grupā ir aprakstījuši ievērojami labāku vidējo dzīvildzi (34,4 pret 8,2 mēnešiem). Šajā grupā novērošanas periodā bija arī ilgāks vidējais laiks līdz recidīvu konstatēšanai (25 pret 7,2 mēnešiem).

Taču, tā kā šajos pētījumos iegūtie rezultāti nebija pārliecinoši, nebija arī iespējams sniegt nepārprotamus ieteikumus, kas saistīti ar vienas vai otras terapeitiskās stratēģijas pārākumu.

1.5.7. Protokola „Ķirurģiska operācija + SRS” salīdzinājums ar protokolu „SRS monoterapijas veidā”

Lai salīdzinātu šīs ārstēšanas iespējas, līdz šim nav veikti attiecīgi pētījumi. Saskaņā ar kopējo tendenci lielāku izmēru metastāžu gadījumos priekšrocības ir ķirurģiskai ārstēšanai. Daudzos pētījumos ir aprakstīta laba lokālā kontrole pēc rezekcijas dobuma apstrādes ar radioķirurģijas palīdzību. *Do et al.* (28) ir aprakstījis rezultātus, kas iegūti 30 pacientus ar cerebrālām metastāzēm ārstējot ar rezekciju un tai sekojošu SRS palīdzību vai stereotaksisku radioterapiju (4–6 frakcijās) rezekcijas dobumam. Četriem pacientiem no 30 (13,3%) attīstījās recidīvs rezekcijas dobumā un 19 pacientiem (63%) attīstījās metastāze distāli no operācijas zonas. 12 mēnešu laikā dzīvildze bez lokāliem recidīviem tika novērota 82% gadījumu, dzīvildze bez jaunām attālinātām metastāzēm tika novērota 31% gadījumu, dzīvildze bez neiroloģiska deficīta – 67% gadījumu un kopējā dzīvildze – 51% gadījumu. 14 pacientiem (47%) no 30 tika veikta papildu paliatīva WBRT.

Jagannathan et al. (47) ir aprakstījis rezultātus, kas iegūti 47 pacientu novērojumā, iesākumā veikta pēcooperācijas rezekcijas dobuma SRS pēc smadzeņu metastāzes rezekcijas. 34 pacientiem (72%) papildus rezekcijas dobuma SRS tika veikta 116 neskartu metastāžu SRS.

Radiogrāfisks vērtēšanas kritērijs tika definēts kā lokālā audzēja kontrole. Ārstēto dobumu vidējais tilpums bija $10,5 \text{ cm}^3$ ($1,75\text{--}35,45 \text{ cm}^3$), un vidējā maksimālā deva vienam dobumam – 19 Gy. Definētie klīniskie vērtēšanas kritēriji bija KPS un dzīvildze. Vidējais laiks starp rezekciju un SRS bija 15 dienas. Vidēji 14 mēnešus ilgajā novērošanas periodā lokāla audzēja kontrole ķirurģiskā dobuma vietā tika sasniegta 44 pacientiem (94%). Dobuma recidīvu sastopamība bija statistiski saistīta ar apstrādātā dobuma tilpumu ($p = 0,04$). Pēdējās izmeklēšanas laikā vidējais KPS punktu skaits bija 78 (vidēji 80, robežās no 40 līdz 100). Novērošanas periodā 34 pacientiem (72%) jaunu metastāžu dēļ tika veikta papildu SRS. Pēdējās vērtēšanas laikā 11 pacienti bija dzīvi un 36 pacienti bija miruši (vidējais laiks līdz nāvei bija 12 mēneši). Pacientiem ar labu primārā audzēja kontroli dzīvildze bija labāka nekā pacientiem, kam netika labi kontrolēts primārais audzējs ($p = 0,004$).

2009. gadā *Karlovits et al.* (52) veiktais pētījums ietvēra retrospektīvu pārskatu par 52 pacientiem ar vienu līdz četrām smadzeņu metastāzēm, izmantojot rezekcijas dobuma SRS. Katram pacientam bija rezecēta vismaz viena metastāze. Rezekcijas dobuma malas tika pakļautas vidēji 1500 cGy ($800\text{--}1800 \text{ cGy}$) lielai apstarojuma devai. Dobumu vidējais tilpums bija $3,85 \text{ cm}^3$ ($0,08\text{--}22 \text{ cm}^3$). Vidēji 13 mēnešus ilgā novērošanas perioda laikā vidējā dzīvildze bija 15,0 mēneši. Četriem pacientiem (7,7%) rezekcijas dobumā attīstījās lokāls recidīvs. 23 pacientiem (44%) vidēji 16 mēnešus pēc rezekcijas smadzenēs attīstījās attālināts recidīvs. 16 pacientiem (30,7%) tika veikta paliatīva WBRT. Vidējais laiks līdz WBRT bija 8,7 mēneši (2–43 mēnešu amplitūda). Vairāku mainīgo analīzes rezultāti atklāja, ka ievērojami labāka dzīvildze ir pacientiem, kam diagnozes noteikšanas laikā nav ekstrakraniālas slimības ($p = 0,01$) un ir tikai viena metastāze smadzenēs ($p = 0,02$). Ar nepieciešamību veikt paliatīvu WBRT nebija saistīts neviens faktors (vecums, RPA rezultāti, audzēja lielums vai tā histoloģiskais tips, ekstrakraniālās slimības smagums, rezekcijas apjoms vai SRS izmantotā apstarojuma deva vai tilpums).

Hwang et al. (46) ir analizējis pieredzi par SRS izmantošanu audzēja evakuācijas dobumā pēc smadzeņu metastāžu ķirurģiskas rezekcijas, un iegūtos rezultātus salīdzinājis ar rezultātiem, kas iegūti pacientiem, kam pēc ķirurģiskas rezekcijas ir veikta WBRT. 25 pacientiem pēc metastātiska bojājuma rezekcijas tika veikta rezekcijas dobuma papildterapija ar SRS palīdzību. Vidējā dzīvildze pacientiem, kam veikta rezekcijas dobuma SRS, bija 15 mēneši salīdzinājumā ar 6,8 mēnešiem pacientiem, kam veikta WBRT ($p = 0,08$).

Jensen et al. (48) 2011. gadā ir aprakstījis pieredzi par 106 pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši WBRT un kas tika ārstēti ar radioķirurģijas palīdzību, vienlaikus apstarojot audzēja dobumu un visas smadzeņu metastāzes, kuras atklātas SRS plānošanas laikā. Rezekcijas dobuma malas tika apstarotas ar vidēji 17 Gy lielu devu pa izodevu līniju. Pacienti

tika novēroti ar sērijveida MR palīdzību, un jaunās smadzeņu metastāzes parasti tika ārstētas ar papildu SRS palīdzību, un paliatīva WBRT parasti tika izmantota tikai neveiksmīgas lokālas rezekcijas dobuma terapijas gadījumos, vairākkārtēju neveiksmju gadījumos vai tad, ja neveiksmes bija ar īsiem starplaikiem. 57,5% pacientu SRS tika izmantota tikai rezekcijas dobumā, 24,5% pacientu vienlaikus tika ārstēta viena metastāze, 11,3% pacientu vienlaikus tika ārstētas divas metastāzes, un 6,6% vienlaikus tika ārstēti trīs līdz 10 citi bojājumi. Pēc viena gada kopējā dzīvildze konstatēta 46,8% pacientu. Pēc viena gada audzēju kontroles vidējā pakāpe bija 80,3%. Slimības kontroles pakāpe smadzeņu attālinātajos reģionos pēc viena gada bija 35,4%, un vidējais laiks līdz attālinātam recidīvam bija 6,9 mēneši. 39 no 106 pacientiem, galu galā, bija vajadzīga paliatīva WBRT, un vidējais laiks līdz paliatīvai WBRT bija 12,6 mēneši. Saskaņā ar Kaplana-Meijera aprēķina modeli ir konstatēts, ka viena gada laikā WBRT ir bijusi nepieciešama 45,9% gadījumu. Pēc viena gada ar neiroloģiskajiem iemesliem saistītā dzīvildze bija 50,1%. Leptomeningeāla terapeitiska neveiksme bija saistīta ar astoņu pacientu ārstēšanu. Septiņi pacienti bija jāoperē vēlreiz. Vairāku mainīgo analīzes rezultāti ir atklājuši, ka faktors, kas ļauj prognozēt terapeitisku neveiksmi, ir audzēja diametrs > 3 cm pirms operācijas.

Tā kā nav veikti pētījumi, lai salīdzinātu šos abus terapijas veidus, nav iespējams sniegt ieteikumus, kas saistīti ar viena terapijas veida pārākumu pār otru. Tomēr SRS īpašību dēļ ir ierobežotas iespējas ar tās palīdzību kontrolēt lielākus bojājumus (> 2 cm), jo nav iespējams nodrošināt pietiekami lielu devu. Šādu lielāku bojājumu ķirurģiskas ārstēšanas priekšrocība ir saistīta ar to, ka pacienta organismā paliek tikai mikroskopiskas audzēja atliekas, Ņemot vērā, ka šajos apstākļos radioķirurģija papildterapijas veidā rada lielāku slimības kontroles iespēju, nekā neskarta audzēja gadījumā.

1.6. Radioķirurģija (SRS)

Meklējumi minimāli invazīvai pieejai neiroķirurģijā ir noveduši pie tādām inovācijām kā, piemēram, operāciju mikroskops, endovaskulāras manipulācijas, endoskopiska ķirurģija un arī radioķirurģija – mērķētas, augstas devas staru terapijas pielietošana neiroķirurģisku saslimšanu ārstēšanai.

Zviedru neiroķirurgs *Lars Leksell* bija pirmais, kas aprakstīja terminu „radioķirurģija”, ar ko tika domāts stereotaktiski fokusētu multiplu radiācijas avotu staru terapijas pielietojumu intrakraniāla mērķa ārstēšanai (124). *Leksell* piedalījās arī radioķirurģijas iekārtas – Gamma naža (*Gamma Knife*) izveidošanā. Tajā laikā visplašāk lietotā sistēma konvencionālās staru terapijas piegādei bija *LINAC* (lineārais paātrinātājs). Taču, ņemot vērā šo sistēmu būtisko

izmaksu starpību, arī *LINAC* laika gaitā tika pielāgots radioķirurģiskai lietošanai (124), un mūsdienās *LINAC* ir visplašāk lietotā ierīce kā konvencionālā staru terapijā, tā arī radioķirurģiskajā ārstēšanā.

Radioķirurģija ir minimāli invazīva metode, un tās laikā tiek nodrošināta terapeitiskas staru devas piegāde precīzi definētam mērķim. Fundamentāli, neatkarīgi no staru piegādes avota, radioķirurģijā konceptuāli ietvertas (34): 1) ļoti augstas devas staru radiācijas piegāde (parasti tas notiek vienas sesijas laikā), 2) strauja staru devas gradienta lietošana, tādējādi nodrošinot minimālu starojuma ietekmi uz apkārtējām struktūrām, 3) mērķa stereotaktiska lokalizācija, 4) kompjuterizēta dozimetriska plānošana un 5) augstas precizitātes radiācijas piegādes sistēmas lietošana.

1.6.1. Radioķirurģijas (SRS) iekārtu pamatprincipi

Fotoni ar dažu megaelektronvoltage (MeV) enerģiju neatkarīgi no tā, vai tie tiek dēvēti par gamma stariem vai rentgena stariem, tiek lietoti visās radioķirurģijas iekārtās, izņemot lādēto daļiņu paātrinātājos. Kad fotoni nonāk ķermenī, tie mijiedarbojas ar tā sastāvdaļu atomiem, daļa no tiem tiek izkliedēti, daļa – absorbēti. Brīdī, kad fotoni nonāk līdz savam mērķim cilvēka ķermenī, to fotonu skaits, kas penetrē mērķi, faktiski ir mazāks par to fotonu skaitu, kuri tika raidīti sākotnēji. Tas nozīmē, ka normālās šūnas, kas atrodas ceļā starp ieejas vārtiem un mērķa orgānu, saņem vairāk radiācijas. Taču tas ir pretēji radioķirurģijas pamatnostādnei, un tāpēc problēmas risinājums ir fotonu piegāde no daudziem virzieniem viena virziena vietā. Atsevišķi katrs staru kūlis ir par vāju, lai radītu bojājumu normāliem audiem sava ceļa gaitā, taču akumulētā radiācija mērķa punktā ir pietiekama, lai iznīcinātu audzēja šūnas.

Lai panāktu augstu fotonu koncentrāciju mērķī, tiek lietotas dažādas metodes. Gamma nazim tiek izmantots radioizotopu pusloka sakārtojums. 1,173 un 1,332 MeV gamma stari, ko veido ^{192}Ir vai ^{201}Po avoti, tiek centrēti uz fokusētu mērķi. Novalis sistēmā (*LINAC* sistēmas tiešs „pēcncējs”) tiek izmantoti no arkas vai no dažādiem leņķiem nākoši konverģējoši S-kūļa gamma stari. Ja tiek izmantots modificējamo staru kūlis, staru kūļi katrā virzienā sakārtoti divdimensionāli, lai pielāgotos mērķa kontūrām.

Neatkarīgi no izmantotās tehnikas fundamentālais radioķirurģijas mērķis ir iegūt precīzi tēmētu augstas koncentrācijas starojumu.

1.6.2. Stereotaktiskās radioķirurģijas (SRS) sistēmas

Stereotaktiskas radioķirurģijas veikšanai tiek izmantotas divas fundamentālas sistēmas.

A. *Gamma Knife*

Konceptuāli šīs sistēmas inženiertehniskais risinājums nav mainījies kopš 1967. gada, un tajā ietverti hemisfēriski ap ģeometrisku centru sakārtoti $^{201}\text{Co-60}$ avoti, un tiek nodrošināta rigīda galvaskausa fiksācija stereotakses *Leksell G* rāmī un precīza staru devas pievade.

Aptuveni 200 konverģējoši staru avoti ir izkārtoti ap mērķa punktu, kur radiācija ir 200 reižu spēcīgāka, nekā katrā atsevišķā staru avotā. Katra staru avota radioaktivitāte ir aptuveni 30 Ci pie instalācijas, un absorbētās devas rādītājs 8 cm dziļā ūdenī centrā ir nedaudz lielāks par 3,5 Gy minūtē. Ar *Gamma Knife* var ārstēt tikai intrakraniālus veidojumus, pamatojoties uz tā ģeometrisko dizainu. Hipofrakcionēta radioterapija tikai retos gadījumos tiek veikta ar šo iekārtu, jo pacientam ir neērti vairākas dienas būt ar stereotakses rāmī fiksētu galvu.

B.1. LINAC

Otra stereotaktiskā radioķirurģijas sistēma ir balstīta uz lineārā paātrinātāja bāzes (*LINAC*). Šeit radiācijas avots ir uzmontēts uz robota rokas un tas kustas ap pacientu. Šāda veida sistēmas ir sastopamas uz *Ciberknife (Accuray)*, *X-Knife (Radionocs)*, *Trilogy (Varian)* un *Novalis (BrainLab)*. Dažās no šīm sistēmām (piemēram, *Novalis*) ir iespēja pielietot bezrāmja galvas fiksācijas sistēmu, lietojot speciālu sejas masku.

B. 2. NOVALIS sistēma

Līdzīgi kā konvencionālajās sistēmās *LINAC* sistēmā, *Novalis* sistēmā tiek lietots gentrijs, kas rotē ap centrētu mērķi. Rotācijas laikā tiek raidīti S-kūļa stari no cirkulāriem kolimatoriem vai mikro-multislāņu kolimatoriem. Tie paredzēti, lai pielāgotu staru kūli, atveidojot mērķa robežas. Visjaunākā no *Novalis* sistēmām ir *Novalis Tx* radioķirurģijas platforma. Tā piedāvā staru devu 1,000 MU fotonu / minūtē ar enerģiju no 6 līdz 20 MV robežās. Papildus stereotakses rāmja bāzētai radioķirurģijai, ir pieejamas arī attēlavadīta bezrāmja radioķirurģija un pozīcijas verifikācijas sistēmas. Datortomogrāfijas sistēma ir integrēta kopā ar sistēmu pacienta pozīcijas noteikšanai pirms katras ārstēšanas sesijas un mīksto audu volumetriskai verifikācijai. Staru sesijas laikā ar divām neatkarīgām iebūvētām vizualizācijas sistēmām tiek iegūti kilovoltāžas rentgenuzņēmumi, un tie tiek salīdzināti ar digitāli rekonstruētiem radiogrāfiskiem uzņēmumiem, lai konstatētu jebkādu mērķa orgāna nobīdi. Virziena neprecizitātes un / vai rotacionālas mērķa neprecizitātes tiek koriģētas ar

pacienta sešu pakāpju guļas virsmas adaptāciju. Pacienta kustības staru sesijas laikā arī tiek monitorētas ar optisko kameru sekošanas sistēmas palīdzību. Mērķa atbilstība tiek panākta, modulējot gentrija ātrumu un mikromultislāņu konfigurāciju.

Neiroķirurģijai veltītās publikācijās parasti netiek īpaši uzsvērts, kura tieši no pieejamajām sistēmām ir lietota radioķirurģijas veikšanai. Drošums un efektivitāte šīm abām sistēmām ir praktiski vienlīdzīga, un to, kura no sistēmām tiek izmantota, parasti balstās uz institucionāliem, finansiāliem un administratīviem faktoriem.

1.6.3. SRS ārstēšanas komplikācijas

Radioķirurģijas procedūru pacienti parasti panes labi un to var veikt ambulatoros apstākļos. Ārstēšanas komplikācijas parasti novēro reti, un tās ir mērenas savās izpausmēs. Slikta dūša, vemšana, alopēcija un galvassāpes ir visbiežākās no vieglām komplikācijas izpausmēm (11; 50). Nopietnākas komplikācijas ir iedalāmas atkarībā no to prezentācijas brīža. Akūtas komplikācijas (parasti izpaužas 7–10% slimnieku 2 nedēļu laikā pēc radioķirurģiskas ārstēšanas) ir galvassāpes, slikta dūša, vemšana un krampji. Subakūtas komplikācijas (izpaužas 6 mēnešu laikā pēc radioķirurģiskas ārstēšanas) ir tūska, pirms tam manifestēta neiroloģiskā deficīta progresija un krampji. Staru nekroze (1–17% slimnieku, no kuriem līdz pat 4% vajadzīga ķirurģiska evakuācija) var izpausties subakūti, bet parasti – kā vēlīna komplikācija. Lielāks komplikāciju risks iespējams gadījumos, kad ir izmēros liela metastāze un pielietota WBRT papildterapijas veidā.

Varlotto et al. (144) analizēja datus par audzēja kontroli un toksicitāti pacientiem, kuri bija izdzīvojuši vismaz vienu gadu pēc veiktās SRS. Pēcprocedurālas komplikācijas konstatēja attiecīgi 2,8% un 11,4% pacientu 1 un 5 gadus pēc SRS, un vienīgais faktors, kas statistiski būtiski saistījās ar vēlīnu komplikāciju risku, bija saņemtā starojuma lauka lielums. Metastāzēm, kuru izmērs ir līdz 2 cm³ un kuras lielākas par 2 cm³, incidence attiecīgi bija 3,4% un 16%.

Citā pētījumā (61) 200 pacientiem pēc saņemtās SRS vai WBRT ārstēšanas tika monitorētas iespējamās attālās saņemtās ārstēšanas komplikācijas. Pētījumam pieteicās 104 (52%) no 200 pacientiem. 63% un 36% pacientu attiecīgi WBRT un SRS grupās apstiprināja komplikāciju esamību ($p < 0,001$). Matu zudums, īslaicīgi atmiņas traucējumi, nogurums, koncentrēšanās problēmas, garastāvokļa traucējumi bija būtiski retāk sastopami SRS pacientu grupā.

Daudzas no šīm iespējamām komplikācijām var sekmīgi ārstēt. Tūska sekmīgi noņem kortikosteroīdi, savukārt staru nekrozes izraisītus simptomus var ārstēt ar kortikosteroīdiem

vai ķirurģisku rezekciju. Būtiski ir staru nekrozi diferencēt no metastāzes recidīva, un to var veikt ar pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) vai magnētiskās rezonanses spektroskopijas palīdzību. Taču tāda simptomātiska bojājuma gadījumos, kas nesekmīgi ārstēti ar steroīdu terapiju, neatkarīgi no tā, vai minētā ir staru nekroze vai metastāzes recidīvs var būt nepieciešama ķirurģiska veidojuma rezekcija.

1.6.4. Protokola „SRS + WBRT” salīdzinājums ar protokolu „SRS monoterapijas veidā”

Ir labi dokumentētas ar WBRT saistītās vēlīnās toksicitātes izpausmes. Turklāt pacientiem ar lielāku dzīvildzi, galu galā, ir lielāka WBRT izraisītas toksicitātes izpausmju iespējamība (82). Pieeja, kas paredz atteikšanos no WBRT izmantošanas vai tās atlikšanu pacientiem ar smadzeņu metastāzēm, iespējams, var uzlabot šo pacientu ārstēšanas iznākumu, kas saistīts ar kognitīvajiem traucējumiem. Pašlaik ir publicēti daudzu randomizētu pētījumu rezultāti, kas parāda, ka pacientiem ar mazāk par četrām smadzeņu metastāzēm, kas ārstētas tikai ar SRS palīdzību, nesamazinās kopējā dzīvildze.

2006. gadā ir publicēti rezultāti, kas iegūti *Aoyama et al.* (4) veiktā randomizētā kontrolētā pētījumā, vērtējot abus terapijas veidus. Pacienti, kam bija ne vairāk par četrām ≤ 3 cm lielām metastāzēm un $KPS \geq 70$, tika randomizēti vai nu SRS monoterapijas veidā ($n = 67$) vai SRS kombinācijā ar WBRT ($n = 65$). Primārais vērtēšanas kritērijs bija vidējā dzīvildze, bet sekundārie – vēlīnie attālinātie bojājumi, lokālā kontrole un KPS punktu skaits pēc viena gada. Citi sekundārie vērtēšanas kritēriji bija neiroloģiskas nāves gadījumu sastopamība, un nevēlamās blakusparādības. Pacientiem, kas saņēma kombinētu terapiju, ar SRS saistītā apstarojuma deva tika samazināta par 30%. Abas šīs pacientu grupas bija ļoti līdzīgas pēc dzimuma piederības, vecuma, bojājumu skaita, histoloģiskajiem parametriem, ekstrakraniālās slimības smaguma un KPS punktu skaita. SRS monoterapijas un SRS un WBRT kombinācijas grupā novērošanas ilgums bija attiecīgi 21 un 31 mēnesis. 11 (16%) no 67 SRS grupas pacientiem galu galā, tika pielietota WBRT papildterapijas veidā. SRS un WBRT kombinācijas grupā sešiem pacientiem (9%) netika izmantota SRS, diviem pacientiem (3%) netika izmantota WBRT, un 10 pacientiem (15%) papildus tika izmantota adjuvanta SRS. Analīzes rezultāti neatklāja nozīmīgu atšķirību starp abām grupām saistībā ar vidējo dzīvildzi, lokālās kontroles gadījumu sastopamību, KPS punktu skaitu, neiroloģiskas nāves gadījumu biežuma vai nevēlamajām blakusparādībām. Tomēr SRS grupā bija ievērojami lielāka iespējamība, ka pēc viena gada radīsies lokāli un attālināti bojājumi, kuru dēļ nepieciešama papildterapija, papildus izmantojot SRS vai WBRT.

Nesen veiktā III fāzes pētījumā *Kocher et al.* (57) salīdzināja pacientus (izņemot sīkšūnu plaušu vēža un stabilas ekstrakraniālās slimības pacientus), kuru smadzenēs konstatētas no vienas līdz trim metastāzēm. Šie pacienti pēc sākotnējas ārstēšanas ar SRS vai ķirurģiskas operācijas palīdzību tika randomizēti iedalīti novērošanas grupā vai WBRT grupā. No 199 pacientiem, kas bija iekļauti staru ķirurģijas grupā, 100 pacientu tika iedalīti novērošanas grupā, bet 99 pacienti tika iedalīti WBRT grupā. Starp novērošanas grupas un WBRT grupas pacientiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar ķirurģiskas operācijas vai SRS palīdzību, nebija nozīmīgas atšķirības, kas saistīta ar laiku līdz veikspējas samazināšanās brīdim (attiecīgi 10 un 9,5 mēneši, $p = 0,71$). Tāpat novērošanas grupā un WBRT grupā ievērojami neatšķīrās kopējā dzīvildze (attiecīgi 10,9 un 10,7 mēneši, $p = 0,89$). Pētnieki secināja, ka papildterapija ar WBRT pēc SRS vai ķirurģiskas smadzeņu metastāžu ārstēšanas samazina intrakraniālās slimības recidīvu un neiroloģiskas nāves gadījumu sastopamību, tomēr nepagarina funkcionālas neatkarības periodu un kopējo dzīvildzi.

Chang et al. (14) ir aprakstījis rezultātus, kas 2009. gadā iegūti par 58 pacientiem ar vienu līdz trim metastāzēm. Šie pacienti tika randomizēti vai nu SRS monoterapijas veidā ($n = 30$) vai SRS un WBRT kombinācijai ($n = 28$). Primārais vērtēšanas kritērijs bija kognitīvais statuss pēc četriem mēnešiem, bet sekundārais – lokālā kontrole un kopējā dzīvildze. Lai gan SRS grupā bija labāka kopējā dzīvildze (15,2 mēneši pret 5,7 mēnešiem), tajā pēc viena gada bija lielāka lokālu un attālinātu bojājumu ārstēšanas neveiksmju sastopamība. 6% SRS un WBRT kombinācijas grupas pacientu glābšanai bija nepieciešama SRS, bet 33% SRS grupas pacientu glābšanai bija nepieciešama rezekcija un WBRT. Verbālās atmiņas testos tika atklāts, ka SRS grupā ievērojami retāk novērota kognitīvo spēju mazināšanās.

Ir veikti daudzi retrospektīvi grupu pētījumi, kuru rezultāti (II klases pierādījumi) atklāj līdzīgu dzīvildzi pacientiem, kam veikta tikai SRS vai SRS kombinācijā ar WBRT (85; 144). Šajos pētījumos ir iegūti pretrunīgi dati, tomēr tikai par lokālu recidīvu risku pacientiem, kam veikta tikai SRS. Tātad, lai gan SRS monoterapijas veidā ir saprātīga terapeitiska izvēle pacientiem, kuru smadzenēs nav vairāk par četrām metastāzēm, pēc šādas ārstēšanas pacienti ar MR palīdzību bieži jākontrolē, lai savlaicīgi diagnosticētu lokālu un attālinātu recidīvu.

1.6.5. Protokola „SRS monoterapijas veidā” salīdzinājums ar protokolu „WBRT monoterapijas veidā”

Līdz šim nav veikts neviens randomizēts pētījums, lai tieši salīdzinātu šo divu protokolu piemērošanas rezultātus. *Li et al.* (70) veiktajā pētījumā pacientiem, kuri tika ārstēti ar SRS monoterapijas veidā, novērota ievērojami labāka vidējā dzīvildze (9,3 mēneši) nekā pacientiem, kuri saņēma tikai WBRT (5,7 mēneši). Trijos citos pētījumos (iegūti II klases pierādījumi) tiem pacientiem ar vienu vai vairākiem audzējiem, kuri saņēma SRS monoterapijas veidā, salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma WBRT, bija ievērojams dzīvildzes ieguvums (69; 71; 109). Vienā pētījumā (25) (iegūti III klases pierādījumi) neatkarīgi no terapijas veida tika novēroti līdzīgi iznākumi, tomēr otrajā pētījumā SRS monoterapijas gadījumā tika novērots ievērojams dzīvildzes ieguvums (56). Pamatojoties uz šiem datiem, SRS monoterapijas veidā ir saprātīga terapeitiska izvēle pacientiem ar norobežotu smadzeņu audzēju, tomēr iespējamu attālinātu bojājumu dēļ ir vajadzīga bieža radioloģiska novērošana.

1.7. Visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT)

Viena no pirmajām publikācijām par visu galvas smadzeņu apstarošanas (WBRT) pielietošanu cerebrālu metastāžu ārstēšanai ir 1954. gada publikācija “*Roentgen-ray therapy of cerebral metastases*” (16). Pirms visu galvas smadzeņu apstarošanas uzsākšanas klīniskajā praksē cerebrālu metastāžu slimnieku dzīvildze no diagnozes uzstādīšanas brīža līdz nāvei bija 1 līdz 2 mēneši (65; 111), un nebija arī atklāts kāds cits alternatīvas terapijas veids sliktas prognozes uzlabošanai (75; 97).

Ilgu laiku visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) bija vienīgā izvēles iespēja smadzeņu metastāžu staru terapijai. To lietojot, tika panākta pacientu dzīvildzes pagarināšana par dažiem mēnešiem, un tika uzskatīts, ka tā darbojas preventīvi distālu metastāžu novēršanai, nogalinot mikrometastāzes, kas nav redzamas CT un MR izmeklējumos (16; 35).

Nemot vērā cerebrālu metastāžu pacientu īso dzīvildzi, tādas WBRT terapijas ilgtermiņa komplikācijas kā neirokognitīvi un atmiņas traucējumi parasti netika atpazītas un uzskaitītas.

Tradicionāli standarta radioterapija, ko lieto smadzeņu metastāžu apstarošanai, ir trīsdimensionāla konvencionāla plaša staru terapija. Un, lai gan radioterapijas aprīkojuma uzlabojumi vairāku gadu garumā nodrošina aizvien labāku lokālu un lokāli reģionālu metastāžu kontroli, vidējā dzīvildze, pielietojot plašu staru terapiju monoterapijas veidā,

paliek nemainīga un ir aptuveni 4–6 mēneši. *SRS* pielietojums neiroonkoloģijā ir būtiski mazinājis *WBRT* lomu (32; 139).

Adekvāta visu galvas smadzeņu apstarošanas (*WBRT*) pielietošana var ātri samazināt cerebrālu metastāžu pacientu neiroloģisku simptomātiku un uzlabot dzīves kvalitāti, īpaši tiem pacientiem, kuru cerebrālās metastāzes ir ķirurģiski nepieejamā lokalizācijā vai kādu citu iemeslu dēļ nav iespējams veikt ķirurģisku terapiju (90). Ir pierādīts, ka, izmantojot visu galvas smadzeņu apstarošanu (*WBRT*) papildterapijas veidā, tiek uzlabota lokāla smadzeņu metastāžu kontrole un tādējādi panākta neiroloģiskas ģenēzes nāves iespējamības samazināšanās. Lielākā daļa pacientu, kuriem tiek panākta lokāla metastāzes kontrole, mirst no ekstrakraniālās slimības progresijas pretēji zināmajam faktam, ka visbiežākais pacientu neiroloģiskās nāves iemesls ir smadzeņu metastāzes recidīvs (5).

Mūsdienās visu galvas smadzeņu apstarošanas (*WBRT*) loma cerebrālu metastāžu ārstēšanā ir neviennozīmīga, jo tās pielietošana saistāma ar augstu smadzeņu audu toksicitātes risku un sekojošu kognitīvu bojājumu (īpaši attiecībā uz atmiņu un mācīšanās spējām) (14), kā arī funkcionālās autonomijas zudumu (57). Tā ir izvēles metode tiem pacientiem ar vienu vai multiplām cerebrālām metastāzēm, kuriem nav iespējama ķirurģiska vai radioķirurģiska ārstēšana. Šiem pacientiem visu galvas smadzeņu apstarošanas (*WBRT*) pielietošana rezultējas ar 3–6 mēnešu vidējo dzīvildzi (131). Pētījumu dati liecina, ka staru frakcionēšanai, apstarošanas laikam un devai nav būtiskas ietekmes uz vidējo dzīvildzi (108; 142). Pacienti, kuriem veikta ķirurģiska vai radioķirurģiska ārstēšana, *WBRT* pievienošana sekojošajā terapijā nodrošina labāku lokālu kontroli, salīdzinot ar gadījumiem, kad plaša staru terapija netiek lietota; diemžēl, tas neuzlabo dzīvildzes rādītājus, pat pretēji – ieguvums dzīvildzē kombinējas ar sliktāku neiroloģisko stāvokli (57). 2010.g. *Komosinska et al.* (58) veiktajā pētījumā tika iegūti dati par to, ka *WBRT* lietošanai ir vairāk blakusparādību nekā ieguvumu. Atbildes par neirotoksicitāti pacientiem ar garu dzīvildzi varētu sniegt turpmāki randomizēti pētījumi, un joprojām neskaidra ir atbilde uz jautājumu – vai plaša staru terapija būtu lietojama kā papildterapija pēc ķirurģiskas un radioķirurģiskas ārstēšanas.

1.7.1. Protokola „*WBRT* monoterapijas veidā” salīdzinājums ar protokolu „*WBRT* + *SRS*”

Vairākās pētījumu sērijās ir novērots, ka *WBRT* papildināšana ar *SRS* nodrošina lokālā stāvokļa uzlabošanos, salīdzinot ar gadījumiem, kad tiek lietota *WBRT* monoterapijas veidā. Tomēr nav pārliecinošu datu par priekšrocībām attiecībā uz kopējo dzīvildzi kādam no ārstēšanas veidiem.

Pirmā prospektīva pētījuma, kura laikā tika pētīts, cik lietderīga ir terapijas papildināšana ar SRS, rezultātus 1999. gadā publicēja *Kondziolka et al.* (62) Šajā randomizētajā kontrolētajā pētījumā (RCT) tika iekļauti pacienti ar divām līdz četrām metastāzēm, kas mazākas par 2,5 cm, un $KPS \geq 70$. WBRT grupā bija 14 pacientu, bet WBRT un SRS kombinācijas grupā – 13 pacientu. Abas šīs grupas korelēja pēc dzimuma, piederības, vecuma, metastāžu skaita, KPS, histoloģiskajiem parametriem un ekstrakraniālās slimības smaguma. Primārais vērtēšanas kritērijs bija lokālā kontrole, bet sekundārie vērtēšanas kritēriji – laiks līdz slimības progresijai un vidējā dzīvildze. Šis pētījums tika pārtraukts pēc tam, kad bija pagājuši 60% tā veikšanai paredzētā laika, jo starpanalīzes rezultāti parādīja, ka WBRT un SRS kombinācijas grupas pacientiem ievērojami pagarinājās laiks līdz slimības progresijai (36 mēneši pret 6 mēnešiem) un samazinājās neveiksmīgas lokālas terapijas gadījumu sastopamība (8 pret 100% gadījumu). Pacientu mazā skaita dēļ pētījuma rezultāti nebija pietiekami nozīmīgi, lai vērtētu vidējās dzīvildzes atšķirības.

2004. gadā *Andrews et al.* (2) ziņoja par rezultātiem, kas iegūti onkoloģiskās radioloģijas grupas (RTOG) veiktā daudzcentru pētījumā par WBRT izmantošanu salīdzinājumā ar WBRT un SRS kombinācijas izmantošanu. Šis bija randomizēts kontrolēts pētījums, iekļaujot pacientus ar vienu līdz trim metastāzēm smadzenēs, KPS punktu skaitu ≥ 70 un lielākās metastāzes lielumu < 4 cm. Pacientu grupas bija līdzīgas pēc vecuma, dzimuma, piederības, KPS, audzēja histoloģiskajiem parametriem un rezultātiem, kas iegūti pēc īsās garīgo spēju vērtēšanas skalas (MMSE). Pacienti tika stratificēti pēc bojājumu skaita un ekstrakraniālās slimības smaguma. Primārais vērtēšanas kritērijs bija vidējā dzīvildze, bet sekundārais vērtēšanas kritērijs bija audzēja kontrole pēc viena gada, KPS un vērtējums atbilstoši MMSE – pēc sešiem mēnešiem, kā arī nāves iemesls. WBRT monoterapijas grupā bija 167 pacienti, no kuriem 28 (17%) papildus tika ordinēta SRS. WBRT un SRS kombinācijas grupā bija 164 pacienti, no kuriem 31 (19%) nesaņēma plānoto papildu SRS. Pētījumā tika novērota ievērojami labāka dzīvildze WBRT un SRS grupas pacientiem ar vienu metastātisku bojājumu, kā arī labāka lokāla kontrole un labāks KPS WBRT un SRS grupas pacientiem ar vienu līdz trim bojājumiem ($p = 0,001$). Grupas statistiski nozīmīgi neatšķīrās pēc neiroloģiskas nāves sastopamības, MMSE pēc sešiem mēnešiem, toksicitātes izpausmēm vai vidējās dzīvildzes pacientiem ar divām līdz trim metastāzēm. Šis pētījums saņēma kritiku par to, ka 43% pacientu netika novēroti ar attēlveidošanas palīdzību, ka pacienti bieži pārgāja no vienas grupas uz otru un tas, ka bija iekļauti pacienti ar audzējiem, kas lielāki par 3 cm un, kā zināms, tie vājāk pakļaujas SRS.

2000. gadā *Li et al.* (70) aprakstīja savus rezultātus, kas iegūti prospektīvā triju grupu pētījumā. Tā laikā tika vērtēti pacienti ar sīkšūnu vai nesīkšūnu plaušu vēzi un vienu līdz

4,5 cm lielu metastāzi smadzenēs. 70 plaušu vēža slimnieki ar vienu pirmreizēji diagnosticētu metastāzi smadzenēs tika ārstēti, izmantojot vai nu *WBRT* monoterapijas veidā ($n = 29$), *SRS* monoterapijas veidā ($n = 23$) vai abu metožu kombināciju ($n = 18$). Grupas bija ļoti līdzīgas pēc dzimuma piederības, vecuma, ekstrakraniālās slimības smaguma, histoloģiskajiem parametriem un KPS punktu skaita. Ar viena un vairāku mainīgo analīžu palīdzību tika pētīti un salīdzināti daudzi vērtēšanas kritēriji, tostarp dzīvildze, dzīvildze bez lokālas progresijas, dzīvildze bez jaunām metastāzēm smadzenēs, lokālā kontrole, KPS un nāves iemesli. Analīzes rezultāti atklāja, ka *WBRT* un *SRS* kombinācijas grupā uzlabojās vidējā dzīvildze ($p < 0,0001$), lokālā kontrole ($p = 0,004$) un vidējais laiks līdz slimības progresijai ($p < 0,0001$). Tomēr rezultāti, kas tika iegūti, salīdzinot *SRS* monoterapijas un *SRS* un *WBRT* kombinācijas grupas, parādīja, ka *WBRT* pievienošana terapijas shēmai tikai pagarina laiku līdz attālinātai terapeitiskai neveiksmei.

Sanghavi et al. (116) veiktā plašā retrospektīvā grupu pētījumā tika vērtēti 502 pacienti no 10 iestādēm, kuriem bija smadzeņu metastāzes ar dažādu histoloģisko raksturojumu. Pētnieki šo grupu salīdzināja ar vēsturiskām kontroles grupām, pamatojoties uz rekursīvu sadalījuma analīzi (RPA), izmantojot RTOG veikto pētījumu datubāzi par 1200 pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar *WBRT* palīdzību. Pacienti tika sadalīti pēc RPA rezultātu grupas (metastāžu skaita smadzenēs, sistēmiskas slimības klātbūtnes un KPS punktu skaita), turklāt viņi bija līdzīgi pēc dzimuma piederības, vecuma un ekstrakraniālās slimības smaguma. Autori novēroja, ka pacientiem, kas saņēma kombinētu terapiju, izmantojot *WBRT* un *SRS*, neatkarīgi no RPA rezultātu grupas statistiski nozīmīgi uzlabojās dzīvildze. Viens šī pētījuma trūkums bija saistīts ar to, ka *WBRT* un *SRS* kombinācijas grupā procentuāli bija vairāk pacientu ar histoloģiski apstiprinātām metastāzēm, kuras rezistentas pret apstarošanu, kā arī to, ka *WBRT* grupas pacientiem bija nedaudz mazāks sākotnējo KPS punktu skaits.

Pamatojoties uz *Andrews et al.* un *Sanghavi et al.* randomizēto kontrolēto pētījumu rezultātiem, ir I klases pierādījumi tam, ka *SRS* un *WBRT* kombinācija salīdzinājumā ar *WBRT* monoterapijas veidā pacientiem, kam ir no vienas līdz trim metastāzēm smadzenēs, uzlabo audzēja lokālas kontroles pakāpi. Turklāt *Andrews et al.* (2) veiktā pētījuma rezultāti liek uzskatīt, ka atsevišķām pacientu populācijām, piemēram, I grupas pacientiem saskaņā ar RPA rezultātiem, vai pacientiem, kam smadzenēs ir viena metastāze, terapijas shēmas papildināšana ar *SRS* var nodrošināt ar dzīvildzi saistītu ieguvumu. Iespējams, ieguvumu no terapijas shēmas papildināšanas ar *SRS* var saņemt pacienti ar labāku paredzamo dzīvildzi, jo šie pacienti nodzīvos pietiekami ilgi, lai, iespējams, sajustu lokālu smadzeņu darbības traucējumu sekas.

1.8. Ķīmijterapija, galvas smadzeņu kompleksās terapijas protokols

Tiek uzskatīts, ka citotoksiskai ķīmijterapijai ir ierobežota loma cerebrālu metastāžu ārstēšanā (6; 29). Ir izplatīti divi izskaidrojumi tam, kāpēc ar ķīmijterapijas līdzekļiem nevar kontrolēt cerebrālas metastāzes. Pirmkārt, ķīmijterapijas līdzekļi nevar efektīvi penetrēt smadzeņu parenhīmā sakarā ar hematoencefālās barjeras esamību. Otrkārt, audzējs, kas metastāzē galvas smadzenēs ir kļuvis rezistents pret ķīmijterapiju sakarā ar to, ka pirms tam saņēmis plašu ķīmijterapijas kursu pamatslimības ārstēšanai.

Jāpiemin arī tas, ka primārie audzēji, kas visbiežāk rada metastāzes smadzenēs (melanoma, nieru šūnu karcinoma, daļēji arī nesīkšūnu plaušu vēzis), parasti ir rezistenti pret ķīmijterapiju; krūts vēzis ir daļēji rezistents. Turpretī sīkšūnu plaušu vēzis un dīglšūnu vēža formas ir jutīgas pret ķīmijterapiju (155).

Pārsvarā pierādījumi tam, ka ķīmijterapijai ir noteikta loma cerebrālu metastāžu ārstēšanā norādīti nerandomizētiem, retrospektīviem pētījumiem un atsevišķu gadījumu aprakstiem. Tam ir vairāki izskaidrojumi, un visbūtiskākais no tiem ir, ka pacientiem ir limitēta dzīvildze sakarā ar pamatslimības progresiju. Vairums pacientu jau ir saņēmuši vairākus ķīmijterapijas kursus pamatslimības ārstēšanas gaitā, un atrast piemērotu un labi panesamu ķīmijterapijas līdzekli ir lielākā ārstēšanas problēma (96). Daudzos pētījumos tikuši iekļauti heterogēni audzēju veidi (arī pret ķīmijterapiju rezistenti), tādējādi samazinot lietotā preparāta efektivitāti, un nelielais pacientu skaits nedod iespēju izdarīt būtiskus secinājumus (96).

Lai pagarinātu dzīvildzi, būtu nepieciešams modelēt dažādus ārstēšanas režīmus, lietojot ķīmijterapijas līdzekļus, kas varētu vienlaicīgi iedarboties kā uz sistēmisku slimību, tā arī uz centrālās nervu sistēmas metastāzēm. Ideālā variantā, ķīmijterapijas līdzeklim, ko paredzēts lietot cerebrālu metastāžu ārstēšanai, vajadzētu būt ar labu hematoencefālās barjeras šķērsošanas spēju un aktīvam pret dažādiem primāro audzēju veidiem. Diemžēl, tikai dažiem no jaunākās paaudzes ķīmijterapijas līdzekļiem (*Bevacizumab*, *Fotemustine*) piemīt iepriekš minētās īpašības (54). Temozolomīda, kam ir laba hematoencefālās barjeras penetrācija un aktivitāte pret dažādiem primāriem smadzeņu audzējiem, efektivitātes rezultāti pret smadzeņu metastāzēm ir nepārliciecināmi, un tam ir minimāla aktivitāte pret sistēmiskiem audzējiem, iespējams, izņemot melanomu (6; 29). *Taxan* ir efektīvs pret ekstrakraniālo nesīkšūnu plaušu vēzi un krūts vēzi, taču praktiski nešķērso hematoencefālo barjeru (155). Nitrozourīnvielas preparātiem ir ļoti laba hematoencefālās barjeras penetrācija, taču šiem preparātiem ir būtiska hematopoētiska toksicitāte, tāpēc šī sistēmiski toksiskā iedarbība ir limitējoša, lai sasniegtu terapeitisko devu smadzeņu vielā (22).

Ķīmijterapijai ir būtiska loma sistēmiskās saslimšanas kontrolē, bet tā nav pamatterapija cerebrālu metastāžu gadījumā (133). Ir bijuši mēģinājumi lietot lokālu ķīmijterapiju ar gliadela polimēra sūkļa ievietošanu rezekcijas dobumā ar sekojošu plašu staru terapiju bez lokāla recidīva, taču ar 33% un 25% dzīvildzes rādītājiem attiecīgi pirmajā un otrajā gadā (30). Tuvākās nākotnes jautājums būtu adekvātu lokālas terapijas veidu izpēte un izstrādāšana.

Atbildes reakcijas apjoms ķīmijterapijas efektivitātei, ja to mēģina novērtēt ar radioloģisko pazīmju kopumu, nav uzskatāmākais rādītājs, jo īpaši gadījumos, kad pirms tam saņemta staru terapija. Staru terapija bieži veicina rētošanās procesu apkārt veidojumiem, tādējādi ierobežojot ķīmijterapijas spējas samazināt apstaroto veidojumu lielumu (68). Arī glikokortikoīdu terapija var izmainīt redzamā audzēja izmērus CT un MR izmeklējumos, jo tā samazina kontrastvielas uzkrāšanās intensitātes pakāpi audzēja audos.

Ķīmijterapijas kā monoterapijas efektivitāte ir ierobežota pacientiem ar cerebrālām metastāzēm. Rezultāti ir efektīvāki, ja ķīmijterapija tiek lietota kā kombinētas terapijas sastāvdaļa (2; 95). Monoterapijas pieeja ir vislietderīgākā klīniskajos pētījumos, lai novērtētu drošumu un efektivitāti kādam ķīmijterapijas līdzeklim, kas tālāk varētu būt izmantojams kā kombinētas terapijas sastāvdaļa vai lietojams pacientiem gadījumos, kad pārējās iespējamās ārstēšanas metodes ir kontrindicētas (94).

1.8.1. Protokola „WBRT” salīdzinājums ar protokolu „WBRT + ķīmijterapija”

Literatūrā ir atrodami pieci pētījumi (3; 42; 55; 143; 146), kas atbilst šiem kritērijiem. Četros no pieciem pētījumiem iegūti 1. pakāpes pierādījumi (divi ir 3. fāzes randomizēti pētījumi un divi ir 2. fāzes randomizēti pētījumi), bet piektais ir retrospektīvs kohortas pētījums, kurā iegūti 2. pakāpes pierādījumi.

2004. gadā *Guerrieri et al.* (42) publicēja daudzcentru randomizētu kontrolētu pētījumu par paliatīvu apstarošanu (*WBRT*) ar vienlaicīgu karboplatīna lietošanu pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs, ko izraisījis nesīkšūnu plaušu vēzis, kopējai dzīvildzei esot kā primārajam mērķkritērijam. Pētījumā bija iekļauti pacienti ar histoloģiski vai citoloģiski apstiprinātu nesīkšūnu plaušu vēža diagnozi un ≥ 1 metastāzi galvas smadzenēs, kas atklāta CT vai MR. Pacienti uzskatīti par vai nu neoperējamiem vai kuri atteikušies no operācijas, KPS > 70 punktiem un kuriem bija adekvāti laboratoriskie raksturlielumi. Iepriekš veikta ķīmijterapija vai galvas smadzeņu apstarošana bija izslēgšanas kritēriji. 42 pacienti tika randomizēti iedalīti divās grupās: G1 – *WBRT* ($n = 21$), G2 – *WBRT* + karboplatīns ($n = 21$). Apstarošanas deva abās grupās bija 20 Gy 5 daļās un karboplatīna deva – 70 mg/m²

i.v. dienā $\times$ 5 dienas. Pacienti abās grupās bija līdzvērtīgi sadalīti pēc vecuma, dzimuma, histoloģijas un cerebrālo metastāžu skaita. Par vidējo novērošanas ilgumu un steroīdu lietošanas pakāpi katrā no abām grupām nav ziņots. Diemžēl pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts nelielā iekļauto pacientu skaita dēļ, tādējādi neļaujot izdarīt statistiski nozīmīgus secinājumus. Vidējā dzīvildze G1 un G2 grupā bija līdzīga – 4,4 un 3,7 mēneši, kas bija statistiski nenozīmīgi. Lai gan KPS un neiroloģiskie simptomi biežāk pasliktinājās G2 grupā, starp abām grupām nebija nozīmīgas gastrointestinālās un hematoloģiskās toksicitātes atšķirību.

Šajā pētījumā ar nepilnīgu iekļaušanu netika sasniegts primārais pētījuma mērķis – parādīt dzīvildzes pagarināšanos nesīkšūnu plaušu vēža pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs, *WBRT* pievienojot karboplatīnu.

Par otru lielu randomizētu kontrolētu pētījumu, kas arī bija plānots kā 1. pakāpes pētījums, ziņoja *Ushio et al.* (143) 1991. gadā. Tika iekļauti pacienti ar plaušu vēža (nesīkšūnu) metastāzēm galvas smadzenēs; tā primārie bojājumi un/vai sistēmiskie bojājumi bija relatīvi labi kontrolēti un paredzamā dzīvildze bija > 4 mēneši. Iepriekš veiktā ķīmijterapija ar kādām no šajā pētījumā lietotajām zālēm bija izslēgšanas kritērijs. Pacienti tika randomizēti iedalīti trijās grupās: G1 – tikai *WBRT* ($n = 25$), G2 – *WBRT* + hloretil-nitrozourīnvielas atvasinājumi (vai nu metil-*CCNU*, vai *ACNU*) ($n = 34$), G3 – *WBRT* + tegafūrs + hloretil-nitrozourīnvielas atvasinājumi ($n = 29$). *WBRT* deva bija 40 Gy pa 1,5–2 Gy frakcijām, metil-*CCNU* deva bija 100–120 mg/m² iekšķīgi reizi 6–8 nedēļās (pētījuma vidū metil-*CCNU* vairs nebija pieejams, un tas tika aizstāts ar *ACNU* 80–100 mg/m² i.v. reizi 6–8 nedēļās), lietojot tegafūra devu 300 mg/m² dienā iekšķīgi. Pacientu sadalījums pēc dzimuma, vecuma, histoloģijas un metastāžu skaita galvas smadzenēs visās trijās grupās bija līdzīgs. Par ekstrakraniālām slimībām, steroīdu lietošanas pakāpi un sākotnējo funkcionālās veiktspējas punktu skaitu nav ziņots, un informācija par vidējo pacientu novērošanas ilgumu nav pieejama. Primārais mērķkritērijs bija audzēja kontrole, taču tika analizēta arī vidējā dzīvildze. Dzīvildzes atšķirības triju grupu starpā nebija statistiski nozīmīgas (27, 29 un 30,5 nedēļas attiecīgi G1, G2 un G3 grupā). Intrakraniālās atbildes reakcijas analīze parādīja, ka vispārējās atbildes reakcijas biežums grupās ir attiecīgi 36, 69 un 74%. Kad atbildes reakciju 1. grupā statistiski salīdzināja ar 3. grupu, tā sasniedza statistisku nozīmību ar $p < 0,05$ (vispārējās atbildes reakcijas biežums – 36 pret 74%; salīdzināmais pilnīgas atbildes reakcijas biežums abās grupās bija 4 no 14 pacientiem pret 12 no 19 pacientiem). Par funkcionālās veiktspējas iznākumu un laiku līdz intrakraniālam recidīvam/progresēšanai nebija ziņots. Tika noskaidrots nāves cēlonis, t. i., neiroloģiskas nāves biežums bija 3/25 – G1, 0/32 – G2 un 4/28 G3 grupā. Blakusparādības pētījumā detalizēti netika ziņotas, taču uzskatīja, ka divi

pacienti miruši no ķīmijterapijas izraisītām blakusparādībām (viens no pancitopēnijas un viens no sirds mazspējas). Kopsavilkumā šajā randomizētajā pētījumā, kurā iekļauti 88 pacienti, netika konstatēta dzīvildzes pagarināšanās, pievienojot ķīmijterapiju, taču konstatēta statistiski nozīmīgas atbildes reakcijas biežuma palielināšanās, jo īpaši biežāka pilnīgas atbildes reakcija pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, *WBRT* pievienojot tegafūru un nitrozourīnvielas atvasinājumus.

2002. gadā *Antonadou et al.* (3) ziņoja par 2. fāzes randomizētu kontrolētu pētījumu, kurā pacientus ar metastāzēm galvas smadzenēs randomizēti iedalīja saņemt tikai *WBRT* vai *WBRT* + temozolomīdu. Tika iekļauti pieauguši pacienti, sākot no 18 gadu vecuma ar metastāzēm galvas smadzenēs no histoloģiski apstiprināta plaušu vēža, krūts vēža vai nezināma primāra vēža, ar KPS > 70 punktiem, paredzamo dzīves ilgumu ≥ 3 mēnešiem un adekvātu hematoloģisko, nieru un aknu funkciju. Izslēgšanas kritēriji bija šādi: iepriekš veikta ķīmijterapija vai apstarošana esošu metastāžu dēļ, vai jebkāda nekontrolējama, dzīvību apdraudoša sistēmiska slimība, grūtniecība vai zīdīšanas periods. Pacienti ($n = 23$) 1. grupā saņēma 40 Gy *WBRT* 20 frakcijās pa 2 Gy katrā. Pacienti 2. grupā ($n = 25$) saņēma tādu pašu *WBRT* devu ar 75 mg/m² temozolomīda dienā iekšķīgi *WBRT* laikā, kā arī turpināja temozolomīda terapiju (200 mg/m² dienā 5 dienas reizi 28 dienās, saņemot vēl 6 ciklus pēc *WBRT*). Vidējais novērošanas ilgums bija 4 mēneši. Pacienti šajās grupās bija līdzvērtīgi sadalīti pēc dzimuma, vecuma, sākotnējā veiktspējas statusa, neiroloģiskā statusa un audzēja veida (65% pacientu bija nesīkšūnu plaušu vēzis), kā arī pēc metastāžu skaita galvas smadzenēs un ekstrakraniālas slimības esamības. Primārie pētījuma mērķkritēriji bija radioloģiska atbildes reakcija un neiroloģisku simptomu novērtēšana. Tika analizēta arī dzīvildze. Vidējā dzīvildze bija 7 pret 8,6 mēnešiem G1 un G2 grupā (nav statistiski nozīmīgas atšķirības). Vispārējās atbildes reakcijas biežums bija 67% pret 96% G1 un G2 grupā ar $p = 0,017$, kas bija statistiski nozīmīgi. Par laiku līdz slimības recidīvam vai progresēšanai galvas smadzenēs, un arī par nāves cēloņiem, netika ziņots. Grupā, kas saņēma temozolomīdu, bija vērojama neiroloģiskā stāvokļa uzlabošanās, un mazākam pacientu skaitam pēc ārstēšanas bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai apstarošanu. Temozolomīda panesamība kopumā bija laba ar statistiski biežāku toksicitāti šajā grupā, tostarp arī sliktu dūšu un vemšanu. Hematoloģiskā toksicitāte bija pārejoša. Kopsavilkumā šajā randomizētajā pētījumā, kurā iekļauti 48 pacienti, netika konstatēta dzīvildzes pagarināšanās, pievienojot temozolomīdu, taču konstatēta statistiski nozīmīgi biežāka atbildes reakcijas un neiroloģiskās funkcijas uzlabošanās, *WBRT* pievienojot temozolomīdu; minētais ir 1. pakāpes pierādījums. 2003. gadā *Verger et al.* (146) ziņoja par 2. fāzes randomizētu kontrolētu pētījumu tiem pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs,

kuri tika randomizēti iedalīti saņemt tikai *WBRT* vai *WBRT* + temozolomīdu. Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti vecumā no 18 gadiem ar metastāzēm galvas smadzenēs no histoloģiski apstiprināta vēža, kas nebija piemērots ķirurģiskai operācijai vai *SRS*, ar $KPS \geq 50$ un adekvātu hematoloģisko, nieru un aknu funkciju. Izslēgšanas kritēriji bija šādi: iepriekšējās trijās nedēļās veikta ķīmijterapija, iepriekšēja galvas apstarošana, leptomeningeāli bojājumi, asiņošana audzēja iekšpusē un klīniski vai psihiski traucējumi, kas varētu traucēt pabeigt pētījumu vai likt veikt izmeklējumus.

Stratifikācijas mainīgie raksturlielumi ietvēra vecumu, *KPS* un primārā audzēja veidu. Pacienti ($n = 41$) G1 grupā saņēma 30 Gy *WBRT* 10 frakcijās pa 3 Gy. G2 grupā 41 pacients saņēma tādu pašu *WBRT* devu ar 75 mg/m² temozolomīda dienā iekšķīgi *WBRT* laikā un turpināja temozolomīda terapiju (150–200 mg/m² dienā 5 dienas reizi 28 dienās, saņemot vēl papildus 2 ciklus pēc *WBRT*). Par vidējo novērošanas ilgumu nav ziņots. Grupas bija līdzvērtīgi sadalītas pēc dzimuma, vecuma, sākotnējā veiktspējas statusa, audzēja veida (53 un 49% pacientu bija nesīkšūnu plaušu vēzis), pēc metastāžu skaita galvas smadzenēs un ekstrakraniālas slimības esamības. Atšķirībā no citiem, iepriekš minētiem pētījumiem, primārais mērķkritērijs šajā pētījumā bija neiroloģiskās toksicitātes analīze. Sekundāri tika analizēta arī radioloģiskā atbildes reakcija un dzīvildze bez slimības progresēšanas. Pētījums tika pārtraukts priekšlaikus, jo bija iekļauts neliels skaits pacientu. Vidējā dzīvildze bija 3,1 pret 4,5 mēnešiem G1 un G2 grupā, kas nebija statistiski nozīmīgi. Vispārējā atbildes reakcija 30. dienā bija 32% abās grupās. Pēc 90 dienām radioloģisko atbildes reakciju varēja novērtēt tikai 35 pacientiem, un tā abās grupās bija līdzīga. Intrakraniālas slimības progresēšana pēc 90 dienām netika novērota 54 un 72% pacientu ($p = 0,03$) par labu *WBRT* + temozolomīda grupai. Par funkcionālās veiktspējas pārmaiņām netika ziņots. Starp abām grupām bija statistiski nozīmīga nāves cēloņa atšķirība, – neiroloģiska nāve iestājās 69% pacientu G1 grupā, salīdzinot ar 41% G2 grupā ($p = 0,029$), kas liecina par labu *WBRT* + temozolomīda lietotājiem. *WBRT* + temozolomīda grupā neradās akūta neiroloģiska toksicitāte, un temozolomīds netraucēja veikt *WBRT*. Kopsavilkumā šajā priekšlaikus pārtrauktajā *RCT*, kurā iekļauti 82 pacienti, kas bija plānots kā 1. pakāpes pētījums, netika konstatēta ne dzīvildzes pagarināšanās, pievienojot temozolomīda ķīmijterapiju, ne statistiski nozīmīgas atbildes reakcijas biežuma palielināšanās, *WBRT* pievienojot temozolomīdu.

1. pakāpes ieteikumu apstiprināšanai, lai arī nepietiekami, šajā pētījumā iegūti pierādījumi par sekundāro mērķkritēriju uzlabošanos attiecībā uz intrakraniālu progresēšanu un neiroloģisku nāvi, pievienojot ķīmijterapiju.

Nobeigumā – 2005. gadā Kim *et al.* (55) publicēja retrospektīvu kohortas pētījumu, kurā tika iekļauti tie nesīkšūnu plaušu vēža pacienti ar sinhronas prezentācijas metastāzēm

galvas smadzenēs, kuri saņēma *WBRT* intrakraniālo bojājumu ārstēšanai. Izslēgšanas kritērijiem atbilda pacienti, kuri nesaņēma *WBRT* vai kuriem bija leptomeningeāla karcinomatoze, 3. vai 4. pakāpes veiktspējas statuss atbilstoši Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG*) kritērijiem, krūškurvja bojājumu ķirurģiska rezekcija vai apstarošana, vai arī veikta direkta ķirurģiska intrakraniālu metastāžu izoperēšana. Terapija: G1 – *WBRT* (n = 32) un G2 – *WBRT* + ķīmijterapija ar platīna savienojumiem (n = 31). *WBRT* deva bija 30–40 Gy, un tika lietoti vairāki vienādi platīna preparāti. Par vidējo novērošanas ilgumu nav ziņots. Grupas bija līdzvērtīgi sadalītas pēc dzimuma, vecuma, audzēja veida (100% nesīkšūnu plaušu vēzis), pēc metastāžu skaita galvas smadzenēs, ekstrakraniālas slimības esamības un sākotnējā veiktspējas statusa. Primārais mērķkritērijs nav norādīts, bet konstatēta nozīmīga vidējās dzīvildzes atšķirība: 19,0 nedēļas G1 grupā pret 58,1 nedēļām G2 ($p < 0,001$). Netika sniegti dati par audzēja kontroli, laiku līdz intrakraniālam recidīvam, kā arī par nāves cēloni. Neirolōģiskā atbildes reakcija abās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Apkopojot datus, šis nerandomizētais kohortas pētījums, kurā iekļauti 63 pacienti, parādīja, ka, pievienojot dažādu platīna preparātu ķīmijterapiju *WBRT*, dzīvildze pagarinās. Tas ir 2. pakāpes pierādījums. Sekundārie mērķkritēriji neuzrādīja statusa uzlabošanos.

1.8.2. Protokola „Ķīmijterapija” salīdzinājums ar protokolu „ķīmijterapija + *WBRT*”

2003. gadā *Mornex et al.* (78) publicēja prospektīva, randomizēta, 3. fāzes pētījuma rezultātus par fotemustīnu + *WBRT* (n = 37), salīdzinot tikai ar fotemustīnu (n = 39), pacientiem ar melanomas metastāzēm galvas smadzenēs. Galvenie mērķi bija objektīva atbildes reakcija un laiks līdz cerebrālai progresēšanai. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar histoloģiski apstiprinātu melanomu, kam konstatēta vismaz viena nerezecējama metastāze. Iepriekšējās četrās nedēļās pacientiem nedrīkstēja būt veikta ķīmijterapija, kā arī ķīmijterapija ar nitrozourīnvielas atvasinājumiem un galvas smadzeņu apstarošana. Abas grupas bija līdzvērtīgi sadalītas pēc metastāžu skaita galvas smadzenēs, viscerālās slimības pakāpes un vecuma. Pacientiem, kuri lietoja tikai fotemustīnu, bija sliktāks sākotnējais veiktspējas statuss (*ECOG* 2–3 bija 54%, salīdzinot ar 30% fotemustīna + *WBRT* grupā), un tie bija saņēmuši vairāk ķīmijterapijas līdzekļu (attiecīgi 59 pret 32%). Turklāt abās grupās atšķīrās vidējais laika intervāls starp primāro audzēja diagnosticēšanu un metastāžu rašanos galvas smadzenēs (550 dienas grupā, kas saņēma tikai fotemustīnu, un 1131 diena grupā, kas saņēma fotemustīnu + *WBRT*). *WBRT* deva bija 37,5 Gy 15 frakcijās 3 nedēļu laikā. Fotemustīnu ievadīja intravenozi pa 100 mg/m² 1., 8. un 15. dienā, pēc tam bija

5 nedēļu atpūtas periods, pēc kura zāles ievadīja ik pēc 3 nedēļām pacientiem, kuriem slimība neprogresēja. Lai gan pacientiem, kuri lietoja tikai fotemustīnu, bija sliktāki prognostiskie faktori, nebija nekādas cerebrālās atbildes reakcijas vai kontroles vai vispārējās dzīvildzes atšķirības (86 dienas fotemustīna grupā pret 105 dienām kombinētās ārstēšanas grupā). Tika konstatēta statistiski nozīmīga laika atšķirība līdz cerebrālai progresēšanai par labu *WBRT* + fotemustīna grupai ($p = 0,028$), vidējam laikam līdz objektīvai cerebrālai progresēšanai šajā grupā esot 56 dienām, salīdzinot ar 49 dienām grupā, kas saņēma tikai ķīmijterapiju. Šis ir 1. pakāpes pierādījums.

Par 3. fāzes randomizētu pētījumu, kurā salīdzināts teniposīds (G1) ar teniposīdu + *WBRT* (G2) pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs no sīkšūnu plaušu vēža, 2000. gadā ziņoja *Postmus et al.* (106) Viņu izvirzītais mērķis bija novērtēt *WBRT* nozīmi sīkšūnu plaušu vēža pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs. Primārais mērķkriterijs bija dzīvildze. Teniposīdu ievadīja intravenozi pa 120 mg/m^2 1., 3. un 5. dienā ik pēc 3 nedēļām ne vairāk kā 12 kursu veidā vai līdz slimības progresēšanai vai nu galvas smadzenēs vai ārpus tām. *WBRT* 30 Gy devā 10 frakcijās 2 nedēļās bija jāsāk 3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar teniposīdu. Tika indicēta deksametazona lietošana. No 134 randomizētajiem pacientiem 120 (pa 60 katrā grupā) bija pētījumam piemēroti. Grupas bija labi saskaņotas pēc vecuma, *ECOG* veiktspējas statusa, neiroloģiskās funkcijas un metastāžu skaita galvas smadzenēs. Lai gan atbildes reakcijas biežums kombinētās modalitātes grupā (G2) bija nozīmīgi lielāks (57%), nekā teniposīda monoterapijas grupā (G1) (22%), tas neizraisīja vispārējās dzīvildzes pagarināšanos, kam par iemeslu, kā uzskatīja, bija slimības progresēšana ārpus galvas smadzenēm (3,2 mēneši G1 un 3,5 mēneši G2 grupā). Laiks līdz progresēšanai galvas smadzenēs šajā Eiropas pētījumā tika vērtēts pēc CT izmeklējuma, nevis pēc MRT, un tas kombinētās modalitātes grupā bija nozīmīgi ilgāks. Šajā randomizētajā kontrolētajā pētījumā iegūts 1. pakāpes pierādījums.

Retrospektīvā kohortas pētījumā *Moscetti et al.* (79) analizēja tādus 110 pacientus (G1) ar tikko diagnosticētu nesīkšūnu plaušu vēzi ar metastāzēm galvas smadzenēs, kuri bija iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju ar platīna preparātiem, un 46 pacientus, kuri bija saņēmuši *WBRT* un pēc tam ķīmijterapiju (G2). Autori vēlējās analizēt to, kā seši onkoloģijas centri bija izvēlējušies ārstēšanas veidu. Šajā neatlasītu pacientu apskatā terapijas izvēli, šķiet, noteica smadzeņu metastāžu izraisītu neiroloģisku simptomu esamība. Atbildes reakcijas biežums galvas smadzenēs bija 27,3% G1 un 34,8% G2 grupā bez nozīmīga vidējā laika līdz progresēšanai atšķirības galvas smadzenēs (6 mēneši abās grupās). Pirmās terapijas izvēles gadījumā vidējā dzīvildze bija 10 mēneši G1 grupā un 14 mēneši G2 grupā. Šis pētījums rāda, ka dažiem pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs no nesīkšūnu plaušu vēža būs

sākotnēja atbildes reakcija pret ķīmijterapiju ar platīna preparātiem, tomēr pacientu grupās bija pārāk daudz mainīgo raksturlielumu un iemeslu terapijas izvēlei, lai varētu iegūt nozīmīgus datus ieteikumiem. Šajā retrospektīvajā pētījumā iegūti 2. pakāpes pierādījumi.

2. MATERIĀLS UN METODES

Promocijas darbs tika veikts Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras klīniskajā bāzē – 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 veikta Radioloģijas katedras klīniskajā bāzē – RAKUS Klīnikā „Gaiļezers” (vadītāja prof. G. Krūmiņa). Evakuēto cerebrālo metastāžu ģenētiskā analīze veikta RSU Onkoloģijas institūtā (vadītājs prof. E. Miklaševičs).

2.1. Ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupa

2.1.1. Pētījuma populācija

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

Iekļaušanas kritēriji pacientu dalībai pētījumā bija:

- diagnosticētas 2 vai vairāk cerebrālas metastāzes;
- veikta ķirurģiska visu cerebrālo metastāžu mezglu vai daļēja cerebrālo metastāžu mezglu evakuācija;
- preoperatīvi pacienta klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas ≥ 60 ballēm;
- pacienta vecums ≥ 18 gadiem;
- veikta maksimāli iespējamā izmeklēšana primārā audzēja diagnosticēšanai un izvērtēšanai;
- histoloģiski apstiprināta cerebrālas metastāzes diagnoze;
- pieejama informācija par pēcooperācijas dzīvildzes ilgumu;
- pieejami dati par veiktas postoperatīvas kompleksas terapijas gaitu un rezultātiem
- pieejami evakuētie cerebrālo metastāžu histoloģiskie preparāti ģenētiskās analīzes veikšanai.

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

Izslēgšanas kritēriji dalībai pētījumā bija:

- preoperatīvi pacienta klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas < 60 ballēm;
- metastāzes lokalizācija galvas smadzeņu stumbra rajonā;

- blakussaslimšanas, kas neļauj izvest ķirurģisku un kombinētu terapiju atbilstoši plānotam protokolam;
- pacienti ar karcinomatozu meningeālu procesa dissemināciju.

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.

2.1.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums

Tika izveidota datu bāze, 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 un ķīmijterapija, pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji katram pacientam.

Pacientu funkcionālo stāvokli iestāšanās laikā stacionārā un izrakstīšanās laikā no tā izvērtēja izmantojot Karnofska skalu (KPS). Tā ir standartizēta vēža pacientu ikdienas aktivitāšu un dzīves kvalitātes izvērtēšanas skala no 0 līdz 100 punktiem. Pacienti ar 80–100 punktu novērtējumu var veikt ikdienas aktivitātes un strādāt, tiem nav nepieciešama speciāla aprūpe; ja rādītāji atbilst 50–70 punktiem, pacienti nevar veikt darba pienākumus, viņi dzīvo mājas apstākļos un spēj nodrošināt sev nepieciešamo palīdzību daļēji; un, ja rādītāji atbilst 0–40 punktiem, pacienti nevar apkopt sevi, viņiem nepieciešama palīdzība, hospitalizācija, slimība var strauji progresēt. Izvērtējot pacientu pēc Karnofska skalas rādītājiem, tiek pieņemts lēmums par pacienta tālāku aktīvu ārstēšanu vai paliatīvu aprūpi.

Karnofska skala*

100	Nav sūdzību, nav datu par saslimšanu
90	Veic ikdienas aktivitātes, minimāli slimības simptomi
80	Normāla aktivitāte ar piepūli, daži slimības simptomi
70	Spēj sevi aprūpēt, bet nevar veikt darba pienākumus
60	Dažreiz nepieciešama palīdzība, pārsvarā spēj nodrošināt savas vajadzības
50	Nepieciešama ievērojama palīdzība ikdienā un medicīniskajā aprūpē
40	Invalidizēts, nepieciešama specializēta palīdzība un aprūpe
30	Būtiska invaliditāte, nepieciešama hospitalizācija
20	Ļoti slims, nepieciešama hospitalizācija, uzturoša ārstēšana
10	Mirstošs
0	Miris

*Adaptēts no Soffritti R, Cornu P, Delattre JY, et al.(2006). Eur J Neurol 13, 674-81.

Visi pacienti pēc *Gaspar et al.* atbilstoši tika sadalīti RTOG RPA (*Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis*) klasēs: I klase – pacienti pēc Karnofska skalas atbilst vismaz 70 punktiem, ir jaunāki par 65 gadiem, ar kontrolētu pamatslimību un metastāzēm tikai galvas smadzenēs; II klase – pacienti pēc Karnofska skalas atbilst vismaz 70 punktiem, taču 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 pēc Karnofska skalas atbilst mazāk par 70 punktiem.

Vēža pacientiem ar cerebrālām metastāzēm RPA prognostiskie rādītāji var palīdzēt pieņemt lēmumu par to, kura no ārstēšanas taktikām būtu piemērotākā, un ļauj prognozēt dzīvildzi. RPA klasifikācija promocijas darbā tika izmantota tāpēc, ka pētījuma veikšanas periodā (2005.–2011.) tā bija Eiropā biežāk lietotā prognozēšanas sistēma galvas smadzeņu metastāžu pacientiem.

RPA (*Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis*) klases*

Klase	Raksturojums
I	KPS $\geq$ 70 punktiem, vecums <65 gadiem, kontrolēta pamatslimība, metastāzes tikai galvas smadzenēs
II	KPS $\geq$ 70 punktiem, taču neizpildot pārejos I klases kritērijus
III	KPS < 70 punktiem

*Adaptēts no Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. (1997). Int J Radiat Oncol Biol Phys 37, 745–751.

Pētījumā iekļauti no slimības vēsturēm atlasīti 40 pacienti ar divām un vairākām cerebrālām metastāzēm.

Pētījuma veikšanas periods (2005.–2011.) tika izvēlēts, jo šajā sešu gadu periodā vēža cerebrālu metastāžu diagnostiskās, ķirurģiskās, frakcionētās staru terapijas un ķīmijterapijas iespējas būtiski nemainījās. 2010. gadā pateicoties Novalis aparatūras iegādei, Latvijā sāka lietot jaunu vēža cerebrālo metastāžu ārstēšanas metodi – radioķirurģiju. Nolūkā izvērtēt šo Latvijā pilnīgi jauno terapijas metodi, paplašinājām mūsu pētījumu ar sadaļu „Radioķirurģiski ārstēto pacientu grupa”, kurā, sakarā ar metodes novitāti gan Latvijā gan šobrīd arī pasaulē, izanalizējām visu (1, 2 – 3 un multiplu) cerebrālo vēža metastāžu radioķirurģiskās ārstēšanas rezultātus.

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

- 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. Nāve 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.

Kontrolēta pamatslimība bija gadījumos kad:

- 1) tika konstatētas cerebrālas metastāzes, bet nebija zināma audzēja primārā lokalizācija un netika konstatētas metastāzes citos orgānos neatkarīgi no sistēmiski veiktajiem izmeklējumiem;
- 2) sinhroni ar cerebrālo metastāžu prezentāciju tika diagnosticēts arī primārais audzējs, kas tika ārstēts ķirurģiski, ar staru vai ķīmijterapijas palīdzību;
- 3) pacienti ar metahronu cerebrālo metastāžu prezentāciju, kad primārais audzējs bija ārstēts anamnēzē un cerebrālo metastāžu parādīšanās brīdī tas bija remisijas fāzē.

Ar metahronu metastāžu prezentāciju apzīmēja gadījumus, kad cerebrālas metastāzes tika diagnosticētas jau pie zināmas primārā vēža saslimšanas. Gadījumos, kad smadzeņu metastāzes tika diagnosticētas vienlaicīgi ar primāro saslimšanu, to apzīmēja kā sinhronu metastāžu prezentāciju, ja cerebrālas metastāzes tika diagnosticētas pirms tika atklāts primārais audzējs – par priekšlaicīgu prezentāciju.

Pacienti pēc saņemtās terapijas veida tika iedalīti 4 klīniskās grupās:

1. grupa – pacienti, kuriem radikāli ķirurģiski tika evakuētas visas diagnosticētās cerebrālās metastāzes. Tālāka kompleksa terapija netika pielietota (protokols Nr. 1). Šādu terapiju saņēma 17 pacienti;

2. grupa – pacienti, kuriem cerebrālo metastāžu anatomiskā lokalizācija neļāva veikt visu mezglu radikālu evakuāciju. Tika evakuētas tās cerebrālās metastāzes, kuras bija simptomātiski nozīmīgas un novietotas ķirurģiski pieejamās lokalizācijās. Arī šajai pacientu grupai (9 pacienti) tālāka kompleksa terapija netika pielietota (protokols Nr. 2) dažādu nelabvēlīgu papildu faktoru dēļ;

3. grupa – pacienti, kuriem netika evakuētas visas cerebrālās metastāzes, bet simptomātiski nozīmīgās un kuru vispārējais klīniskais stāvoklis pēcoperācijas periodā pēc Karnofska skalas atbilda > 60 ballēm. Pacientiem tika pielietota visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) frakcionētas terapijas veidā ar reizes devu 2 Gy un kursa devu 30 Gy. Staru terapiju uzsāka no 10. līdz 14. pēcoperācijas dienas (protokols Nr. 3). Šajā grupā tika iekļauti 9 pacienti pārsvarā ar radiosensitīvām krūts vēža metastāzēm;

4. grupa – pēc 4. protokola tika ārstēti 5 pacienti, kuriem netika evakuētas visas cerebrālās metastāzes, bet simptomātiski nozīmīgās, pacienti ar kontrolētu pamatsaslimšanu un kuru vispārējais klīniskais stāvoklis pēcoperācijas periodā pēc Karnofska skalas atbilda > 60 ballēm. Pacientu klīniski bioķīmiskās analīzes bija bez klīniski nozīmīgām novirzēm no normas, neskatoties uz pacientiem iepriekš izvesto ķīmijterapiju sakarā ar pamatprocesu. Šiem 5 pacientiem sāka pielietot ķīmijterapiju ar *Lomustine* (CCNU). Atbilstoši protokolam pacienti sākotnēji saņēma visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) ar devu 30 Gy. Ķīmijterapiju tieši ar *Lomustine* (CCNU) preparātu uzsāka, jo tas ir viens no preparātiem kas iet caur hematoencefālajai barjerai un ko neiroonkoloģijā atzīst par relatīvi efektīvu smadzeņu metastāžu terapijā neatkarīgi no vēža histoloģiskās formas.

2.3. tabula

Pacientu ārstēšanas protokoli

Protokols	Apraksts	Pacientu skaits
1.	Tikai ķirurģiska visu diagnosticēto cerebrālo metastāžu evakuācija, tālāka kompleksa terapija netika pielietota.	17
2.	Tikai ķirurģiska, daļēja simptomātisko cerebrālo metastāžu evakuācija, tālāka kompleksa terapija netika pielietota.	9
3.	Daļēja ķirurģiska simptomātisko metastāžu evakuācija un visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) postoperatīvi.	9
4.	Daļēja ķirurģiska simptomātisko metastāžu evakuācija un visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) un ķīmijterapija postoperatīvi.	5

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

2.2. Radioķirurģiski ārstēto pacientu grupa

2.2.1. 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.

2.2.2. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums

Tika izveidota datu bāze, kurā tika apkopoti turpmāk minētie katra slimnieka parametri: vecums, dzimums, primārās sasilšanas 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 nobeiguma un pēc tam katrus nākamus 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 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 sasilšana (KS) – kontrastvielu krājošas metastāzes dimensionāla nemainība vai izmēru samazināšanās $< 50\%$;
4. Metastāzes progresija (MP) – kontrastvielu krājošas metastāzes izmēru palielināšanās $> 25\%$.

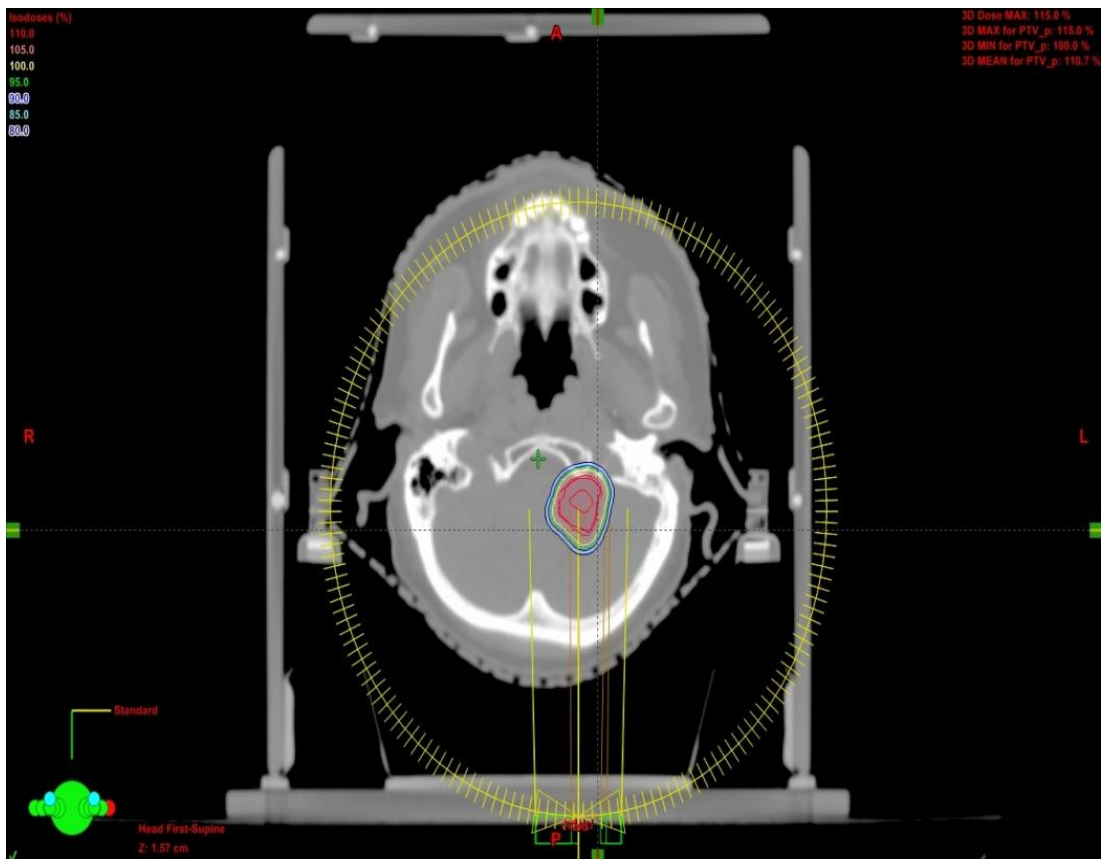
Pēc saņemtās radioķirurģiskās ārstēšanas dzīvildzes rādītāju izvērtēšanai tika izmantoti pieejamie iedzīvotāju reģistra dati (dzīvildze tika rēķināta no radioķirurģiskās ārstēšanas veikšanas brīža līdz pētījuma brīdim vai miršanas datumam).

2.2.3. Radioķirurģijas pielietojuma apraksts

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

Magnētiskās rezonanses tomogrāfijas (*MRT*) attēls bija pieejams katram pacientam, lai varētu noskaidrot mērķa tilpumu. Audzēju iezīmēja ar *MRT* attēla palīdzību, un pēc tam tika veikta kopīga reģistrācija starp *DT* un *MRT* attēliem, 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 bija 1 mm visos virzienos, pievienota *CTV*.

Stereotaktiskā radioķirurģija (*SRS*) tika plānota ar *Eclipse*TM (*Varian Medical Systems INC, USA*) terapijas plānošanas sistēmu (*TPS*), izmantojot volumetrisko intensitātes modulēto devas ievadīšanu ar *RapidArc*TM (*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*TM, aprīkots ar augstas izšķirtspējas daudzplātņu kolimatoru (*MLC 120HD*). Visi plāni tika ievadīti, izmantojot fotonu enerģiju 6MV 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*).



2.2.3.1. attēls. Izstrādāts ārstēšanas plāns pacientam ar cerebrālu metastāzi – CT izmeklējuma attēli ar izodevas līnijām

2.2.4. Radiķirurģijas 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* EBT 2 filma 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%. Ārstēšanas vienību uzskatīja par atbilstošu terapijas veikšanai, ja izocentra lauks, kas noteikts *Winston-Lutz* testā, nepārsniedza 1 mm.

2.3. Histoloģiskā materiāla ģenētiskā analīze

2.3.1. 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. Parafīna šķīdināšanai izmantoja deparafinizācijas šķīdumu, ko pa 320 µl pievienoja katram paraugam. Paraugus maisīja vorteksā aptuveni 10 sekundes, īsu brīdi centrifugēja, lai viss stobriņa saturs koncentrētos tā apakšējā daļā, un inkubēja 3 minūtes 56 °C temperatūrā, pēc tam tiem ļāva atdzist istabas temperatūrā (15–25 °C).

2. Katram paraugam pievienoja 180 µl *ATL* buferšķīduma, maisīja vorteksā un centrifugēja vienu minūti pie 10 000 apgr./min., lai nogulsnetu audus.

3. Katra parauga apakšējai fāzei pievienoja 20 µl proteināzes K, viegli samaisot ar pipetes palīdzību. Paraugus inkubēja 56 °C temperatūrā vienu stundu, kamēr šūnas bija pilnībā lizējušās.

4. Paraugus inkubēja 90 °C temperatūrā vienu stundu, novēršot formaldehīda modifikāciju. Pēc tam tos īsu brīdi centrifugēja, lai stobriņa vāciņa iekšpusē atbrīvotos no ūdens pilieniem, kas radušies kondensācijas rezultātā.

5. Parauga apakšējo „tīro” fāzi pārvietoja jaunā 2 ml stobriņā, pievienoja 200 µl *AL* buferšķīduma un 200 µl 96% etanola, maisīja vorteksā, kamēr ieguva homogēnu šķīdumu; to īsu brīdi centrifugēja, lai atbrīvotos no ūdens pilieniem stobriņa vāciņa iekšpusē.

6. Iegūto lizātu uzmanīgi pārvietoja *QIAamp MinElute* kolonnā un centrifugēja vienu minūti pie 8 000 apgr./min. Kolonnu ievietoja tīrā 2 ml savācējstobriņā un atbrīvojās no izfiltrētā šķidruma.

7. Kolonnā iepildīja 500 µl *AW1* buferšķīduma un centrifugēja vienu minūti pie 8000 apgr./min.; kolonnu pārvietoja tīrā 2 ml savācējstobriņā un atbrīvojās no izfiltrētā šķidruma.

8. Kolonnā iepildīja 500 µl *AW2* buferšķīduma un centrifugēja vienu minūti pie 8 000 apgr./min.; kolonnu pārvietoja tīrā 2 ml savācējstobriņā un atbrīvojās no izfiltrētā šķidruma.

9. Paraugus centrifugēja trīs minūtes pie 13 000 apgr./min., lai pilnībā izžāvētu membrānu attīrīšanas kolonnā. Kolonnu pārvietoja tīrā 1,5 ml stobriņā un atbrīvojās no izfiltrētā šķidruma.

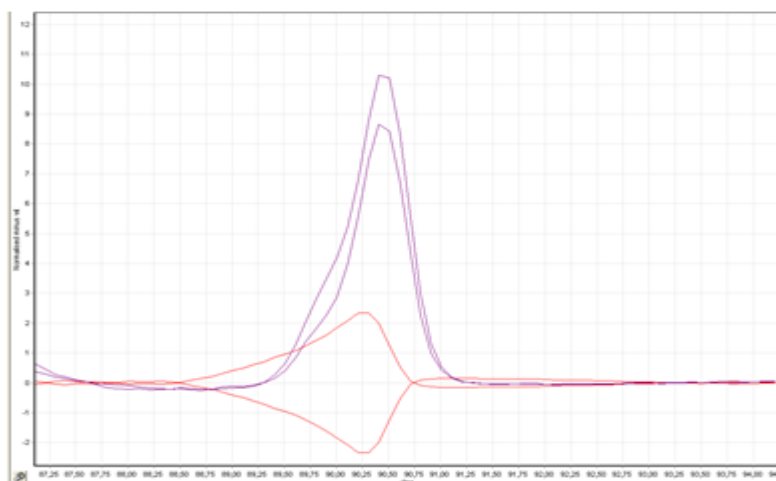
10. Kolonnā esošās membrānas centrā iepildīja 50 µl ATE buferšķīduma, inkubēja piecas minūtes istabas temperatūrā (15–25 °C), centrifugēja vienu minūti pie 13 000 apgr./min. un atbrīvojās no attīrīšanas kolonnas.

11. Paraugus uzglabāja + 4 °C temperatūrā.

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

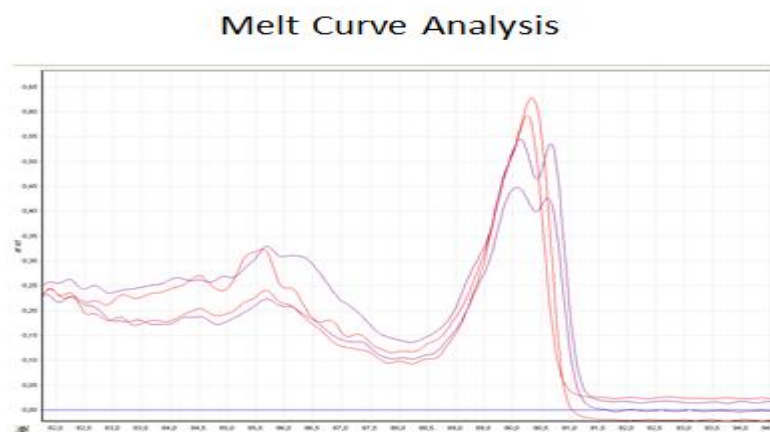
Fluorescējošā multipleksā PĶR analīze ievērojami samazina sekvenēšanas apjomus, modernizē mutācijas noteikšanas procesu un padara to ekonomiskāku materiālu resursu un laikā ziņā. Augstas izšķirtspējas kušanas (AIK) analīzei, ieskaitot minētas priekšrocības, piemīt vienkāršība un salīdzinoši ātrs rezultātu iegūšanas laiks. AIK analīze raksturo DNS paraugus pēc to kušanas (disociācijas) īpatnībām. Amplifikācija un sekojošais kušanas posms notiek vienā mēģenē, kas samazina kontaminācijas risku. Reakcijas maisījumā pievieno fluorescējošu krāsu, kas saistās ar DNS. Pakāpeniski paaugstinot temperatūru, DNS izkūst un rodas fluorescējošais signāls, kuru uztver aparāta optiskā ierīce.

Difference Graph



2.3.2.1.attēls. Fluorescentie pīķi molekulu detekcijas brīdī

Paralēli veidojas grafiskais attēls, kurā parādītas fluorescences izmaiņas atkarībā no temperatūras (*HRM Assay Design and Analysis CorProtocol 6000-1 – July 06*).



2.3.2.2.attēls. Grafiskais attēls, kurā parādītas fluorescences izmaiņas atkarībā no temperatūras

RL-PĶR/AIK reakcijas veikšanai izmantotie reaģenti:

- 10 × reakcijas buferšķīdums (bez MgCl₂) (*Takara*);
- 10 mM *dNTP* maisījums;
- praimeris, atšķaidīti līdz 100 nM (skatīt tabulu 2.3.2.1.);
- fluorescējošā krāsviela *Syto 9*;
- 50 mM MgCl₂;
- *Taq* polimerāze *Speed Star* (*Takara*).

2.3.2.1. 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
	GACCTGATTTCTTACTGCCTCTTG	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 ₂ O	līdz 20 µl;

Sagatavoto PĶR maisījumu izkliedē 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	} ×10
	65 °C *	5 sekundes	
	72 °C **	20 sekundes	
	95 °C	1 sekunde	
	72 °C	1 minūte	
AIK	72–86 °C ***	2 sekundes uz soli	0,1 0/solī

* *Touchdown* 0,5 °C uz ciklu/ 10 cikli

** Fluorescences rādītājs tiek nolasīts zaļajā kanālā

*** Fluorescences rādītājs tiek nolasīts *HRM* kanālā

2.3.3. Gēna *TP53* 5.–8. eksonu sekvenčēšana

DNS sekvenēšanā tika izmantoti šādi reaģenti: *Taq* DNS polimerāze, *Qiagen* (Vācija); 10 mM *dNTP* maisījums, *Applied Biosystems* (ASV); *MinElute 96UF PCR Purification Kit*, *Qiagen* (Vācija); *Big Dye Terminator v3.1 Cycle sequencing kit*, *Applied Biosystems* (ASV); *Big Dye sequencing buffer 5X*, *Applied Biosystems* (ASV); buferšķīdums 10 × ar *EDTA*, *Applied Biosystems* (ASV); formamīds, *Applied Biosystems* (ASV); polimērs *POP-7*, *Applied Biosystems* (ASV); nātrija acetāts, *Ambion* (ASV); *TBE* buferšķīdums 10x, *BioRad* (ASV); agaroze, *Invitrogen* (ASV); 96% etanols – 70%.

Izmeklēšanas procedūras gaita aprakstīta turpmāk minēto darbību veikšanas secībā: Polimerāzes ķēdes reakcijas (*PCR* jeb *PĶR*) fragmenta sagatavošana sekvenēšanas reakcijai.

Praimeri *PĶR* reakcijai atrodami 2.3.2.1. 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 × <i>PCR</i> buferšķīdums	5 µl
10 mM <i>dNTP</i> maisījums	0,5 µl
praimeris 1	1 µl
praimeris 2	1 µl
DNS	50 ng
<i>Taq</i> polimerāze	1 U
H ₂ O	līdz 50 µl

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

PĶR plati ievieto ciklerā un izvēlas turpmāk minēto programmu:

95 °C	5 minūtes	
95 °C	30 sekundes	} × 40
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 reakciju

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 tilpumu produkta, attiecīgi samazinot ūdens daudzumu uz vienu reakciju.

DNS sekvenēšanas reakcijai tiek izmantots tikai viens praimeris no praimeru pāra, kas izmantots PĶR produkta iegūšanai (2.3.2.1. 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 ₂ O	3,85 µl

Sekvenēšanas reakcijas maisījumu izkliedē pa 10 µl PĶR platē.

PĶR plati ievieto ciklerā un izvēlas attiecīgu programmu:

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

Sekvenēšanas reakcijas produktu attīrīšana:

Sagatavotajam produktam platē pievieno 1 µl NaOAc un 20 µl 96% etanola katrā bedrītē.

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.

Pievieno 70 µl 70% etanola katrā bedrītē 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 µl formamīda un aiztaisa ar plates plēvi.

PĶR plati ieliek ciklerā un izvēlas attiecīgu programmu: 95 °C – 2 minūtes;

40 °C – 5 minūtes.

PQR plati izņem no ciklera, noņem plates plēvi un uzliek septu.

Sagatavoto plati ievieto ģenētiskajā analizatorā ABI3130, izvēlas iepriekš izveidotu plates sagatavi, saista to ar ievietoto plati un ieslēdz ikonu „Run”.

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

2.4. Datu statistiskā analīze

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas *IBM SPSS v.21*.

Kvantitatīvie mainīgie lielumi tika aprakstīti ar centrālās tendences rādītājiem – modu (Mo), aritmētisko vidējo (M) un standartnovirzi (SD). Gadījumos, kad datu sadalījums krasi atšķiras no normālsadalījuma, tika aprēķināta mediāna (Me), pirmā (Q1) un trešā (Q3) kvartīle, un starpkvartīļu izkliedes amplitūda (ΔQ).

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 α 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 robežas.

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

Kategoriskās jeb kvalitatīvās neatkarīgās pazīmes tika salīdzinātas ar Pīrsona χ^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.

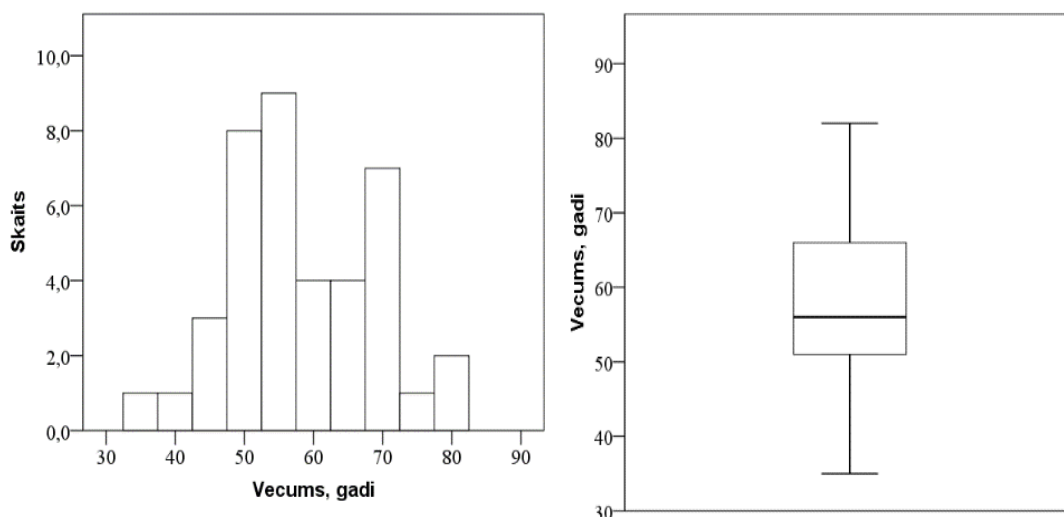
3. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

3.1. Rezultāti un to analīze ķirurģiski ārstēto un kompleksu terapiju saņēmušo pacientu grupā

3.1.1. Pacientu grupas raksturojums

Laika periodā no 2005. līdz 2011. gadam 40 pacientiem ar divām un vairākām 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. Pacientu vecuma histogramma un kastveida diagramma ir apskatāma 3.1.1.1. a) un b) attēlā. Pacientu vecuma asimetrijas koeficients (SK) ir 0,37 (0,37), tātad sadalījums ar labo jeb pozitīvo asimetriju, savukārt pacientu vecuma ekscesa koeficients (SK) ir – 0,11 (0,73).

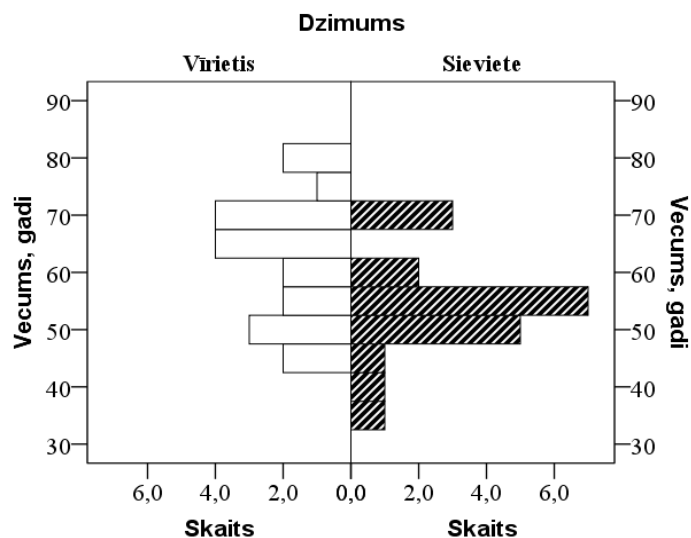
Pamatojoties uz Kolmogorova-Smirnova testu, secināts, ka pacientu vecuma sadalījums neatbilst normālsadalījumam ($p = 0,04$).



3.1.1.1.attēls. Pacientu vecuma a) histogramma, b) kastveida diagramma

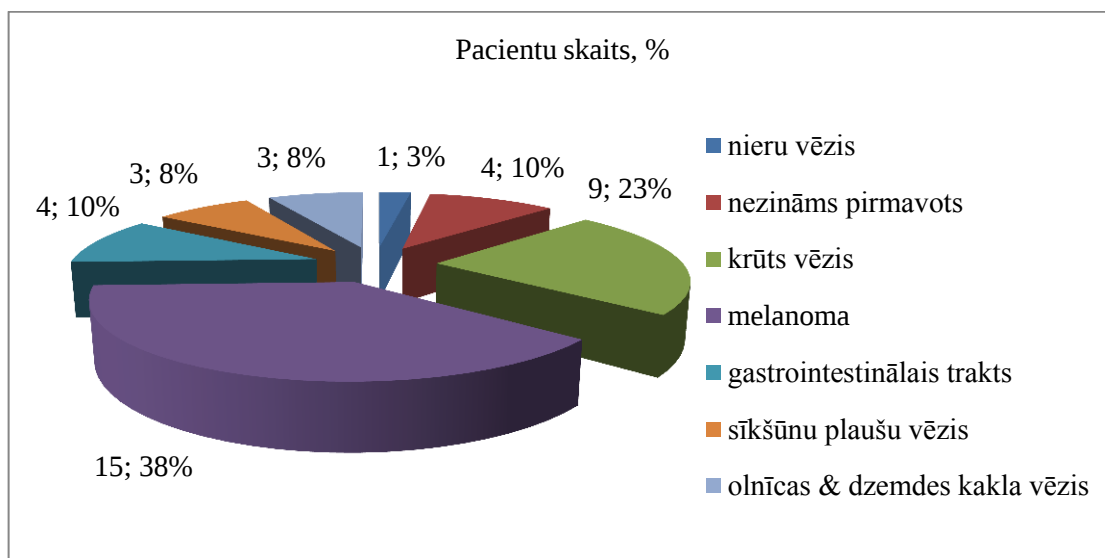
No pētījumā iekļautajiem 40 pacientiem 20 pacienti (50%) bija sievietes un 20 pacienti (50%) – vīrieši. Sieviešu vidējais vecums (SD) ir 54,15 (8,81), bet vīriešu vidējais vecums (SD) – 62,10 (10,87) gadi. Pamatojoties uz neatkarīgo izlašu t testu, secināts, ka vidējais vecums sievietēm un vīriešiem atšķiras par 7,95 gadiem, un šī atšķirība ir statistiski ticama

($p = 0,01$); aprēķinot statistiskā efekta lielumu, izmantojot Koena „d” vērtību, iegūst, ka starpība ir liela ($d = 0,8$). Sieviešu un vīriešu vecuma sadalījuma histogramma ir apskatāma 3.1.1.2. attēlā.



3.1.1.2. attēls. Sieviešu un vīriešu vecuma histogramma

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



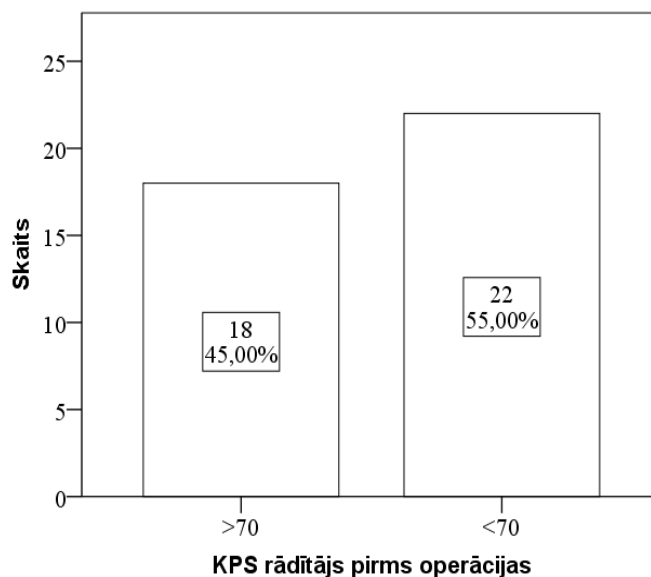
3.1.1.3. attēls. Pacientu sadalījums pēc primārā saslimšanas avota absolūtos skaitļos un procentuāli

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.

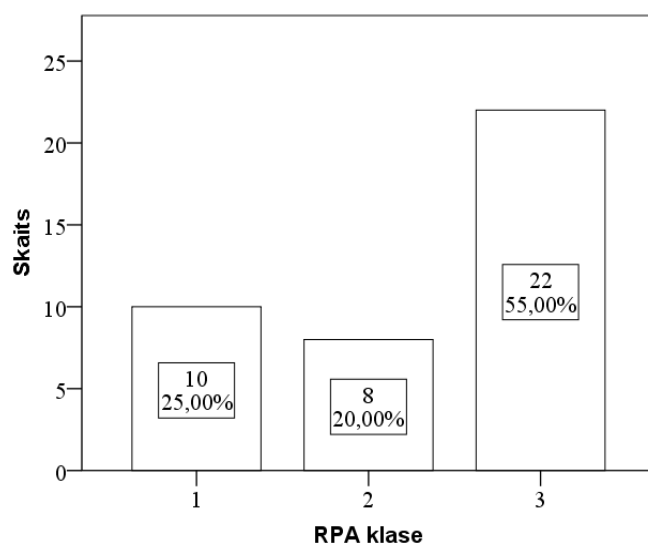
Pirms paredzētās operatīvās ārstēšanas visiem pacientiem tika veikta neiroloģiskā statusa izvērtēšana un tika iegūti šādi rezultāti: 23 pacientiem (57,5%) pirms operācijas novērota neiroloģiskā perēkļa simptomātika, turpretī 17 pacienti bija bez neiroloģiska deficīta, taču diagnosticēt cerebrālu metastāžu klātni 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.

3.1.1.4. attēlā ir redzams, ka 18 pacientu (45%) klīniskais stāvoklis pirms operatīvas ārstēšanas pēc Karnofska skalas bija ≥ 70 balles.



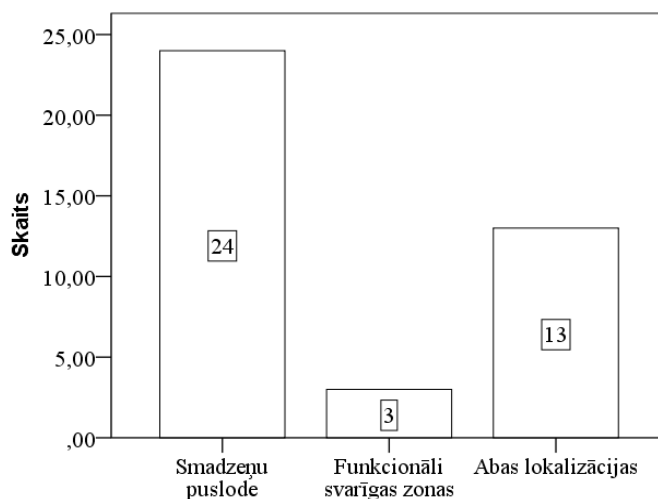
3.1.1.4. attēls. **Pacientu KPS rādītāji pirms operācijas**

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, skat. 3.1.1.5. attēlu.



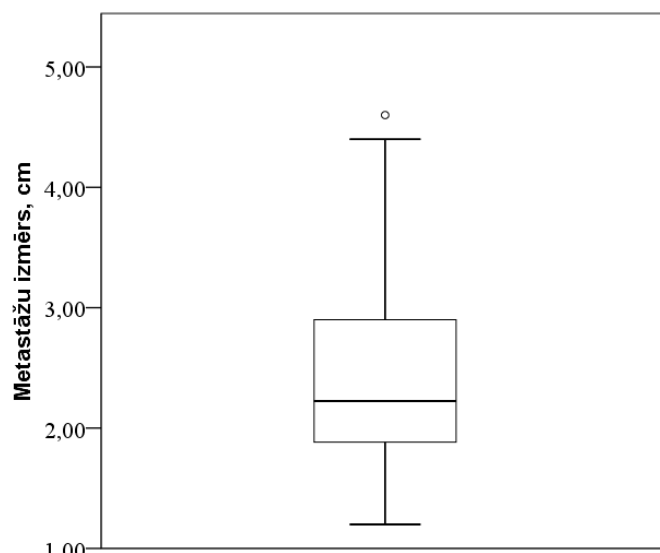
3.1.1.5. attēls. **Pacientu RPA klases rādītāji pirms operācijas**

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, skat. 3.1.1.6. attēlu.



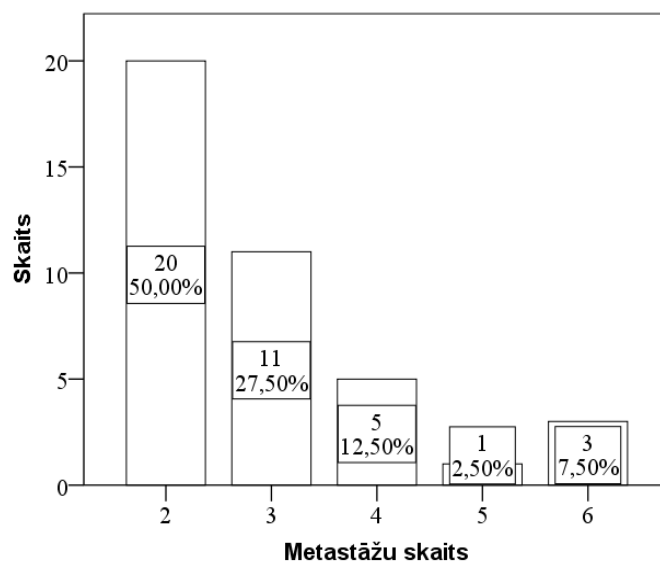
3.1.1.6. attēls. **Metastāžu lokalizācija**

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. Metastāžu izmēru kastveida diagramma attēlota 3.1.1.7. attēlā.



3.1.1.7. attēls. **Metastāžu izmēra kastveida diagramma**

Diagnosticēto metastāžu skaits operētajiem slimniekiem: 2 metastāzes – 20 gadījumos, 3 metastāzes – 11 gadījumos, 4 metastāzes – 6 gadījumos, 5 un vairāk metastāzes – 3 gadījumos.

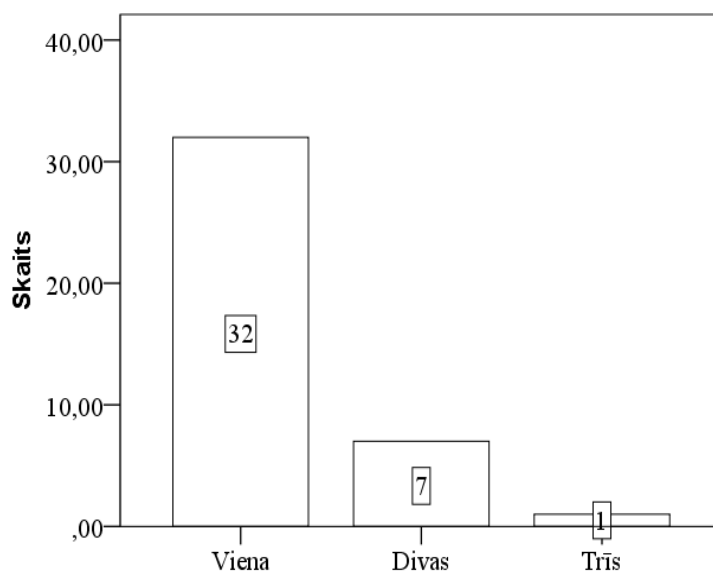


3.1.1.8. attēls. **Diagnosticēto metastāžu skaits**

3.1.2. 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.



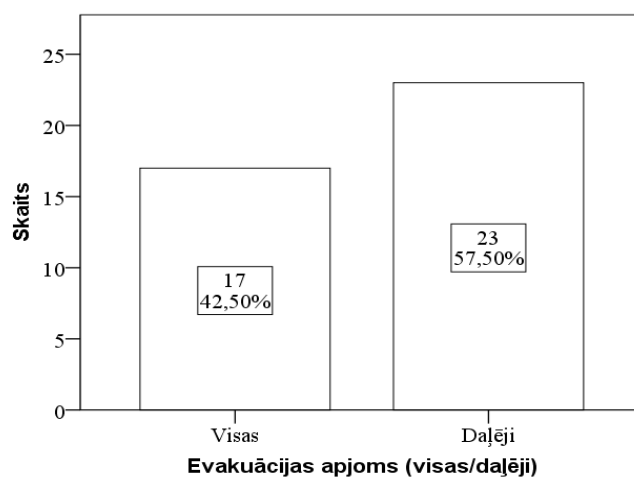
3.1.2.1. attēls. Trepanāciju skaits

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.

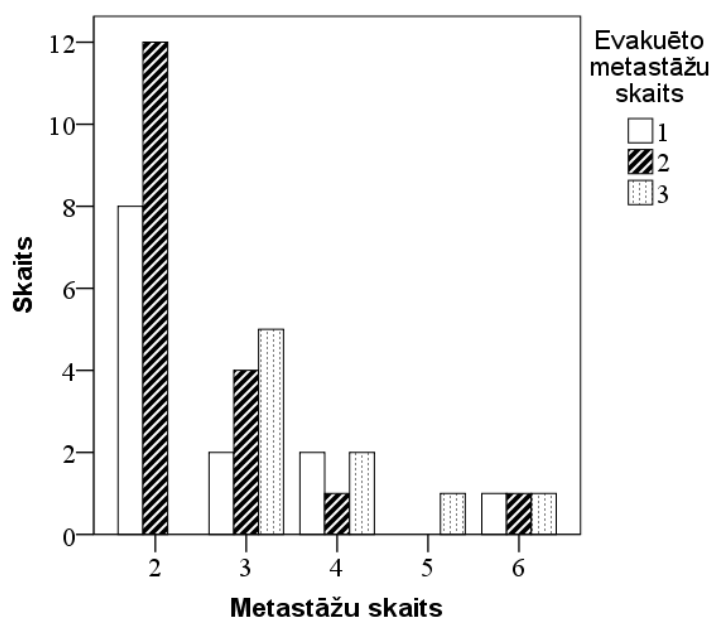
17 pacientiem tika evakuētas visas diagnosticētās cerebrālās metastāzes. 12 gadījumos tie bija pacienti ar 2 metastāzēm, bet 5 gadījumos ķirurģiski tika evakuētas visas trīs no diagnosticētajām trim cerebrālajām metastāzēm.

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 2 cerebrālām metastāzēm, 6 gadījumos – pacienti ar 3 metastāzēm, 5 gadījumos – pacienti ar 4 cerebrālām metastāzēm un četros gadījumos – pacienti ar 5 un 6 cerebrālām metastāzēm, skat. 3.1.2.2. attēlu.



3.1.2.2. attēls. Metastāžu evakuācijas apjoms

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%), 2 metastāzes – 4 (36%) un visas – 5 gadījumos (46%). Turpretī pacientiem ar četrām līdz sešām metastāzēm evakuācijas apjoms bija tikai daļējs (skat. 3.1.2.3. attēlu.).



3.1.2.3. attēls. Evakuēto metastāžu skaits

3.1.3. Perioperatīvas komplikācijas

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

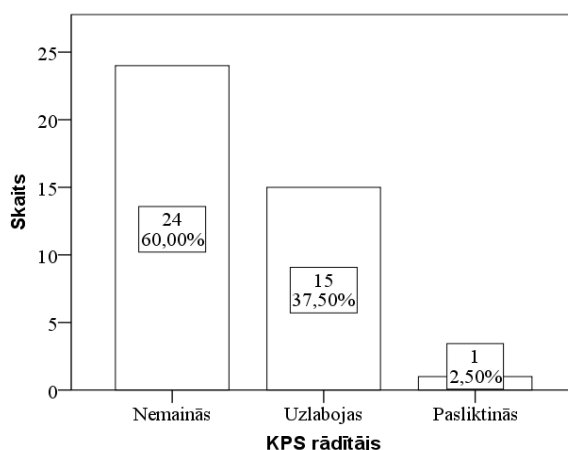
- 1) lokālas komplikācijas, kas saistītas ar ķirurģiskās pieejas vietu;
- 2) sistēmiskas komplikācijas, kas saistītas ar ekstrakraniālām metastāzēm un blakusslimību dekompensāciju.

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 hematoma evakuācija).

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

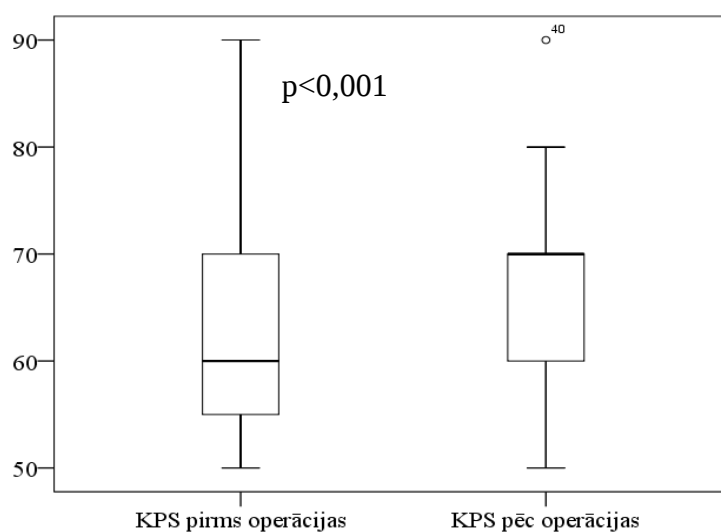
3.1.4. Pēcoperācijas pacientu klīniskā stāvokļa izvērtējums pēc Karnofska skalas

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 punktiem pēc Karnofska skalas. 60% gadījumu (24 pacientiem) klīniskais stāvoklis nemainījās un tika novērtēts kā stabils, bet vienā gadījumā pasliktinājās par 10 ballēm, skat. 3.1.4.1. attēlu.



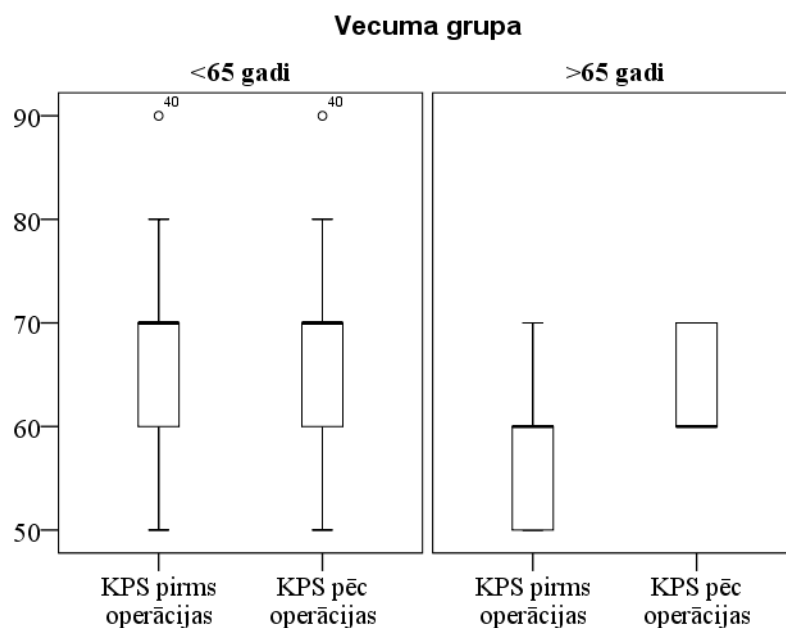
3.1.4.1. attēls. Pēcoperācijas KPS rādītāji

Pamatojoties uz Vilkoksona testu, tika iegūts, ka KPS skalas rādītājs visiem pacientiem pēc operācijas statistiski ticami pieauga ($p < 0,001$), tomēr novērtējot statistiskā efekta lielumu ar ROC līknes palīdzību, tas izrādījās vājš ($AUC = 0,60$; $p < 0,05$).



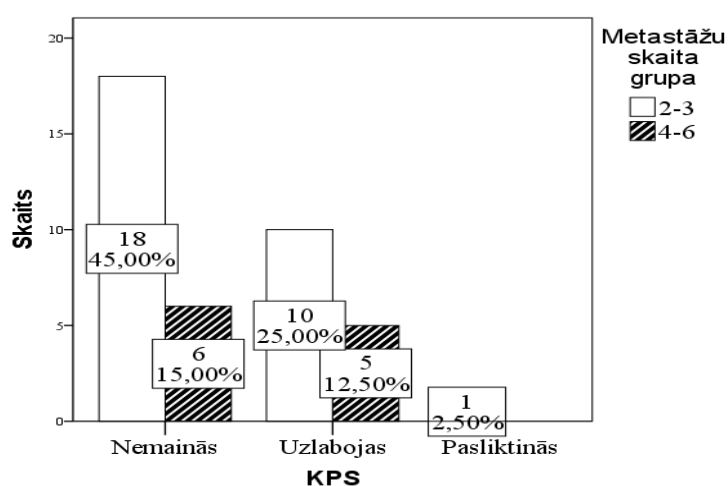
3.1.4.2. attēls. KPS rādītāju salīdzinājums preoperatīvajā un postoperatīvajā periodā

Pamatojoties uz Vilkoksona testu, tika arī iegūts, ka *KPS* skalas rādītājs pirms un pēc operācijas statistiski ticami ($p < 0,001$) atšķiras vecuma grupās, t. i., < 65 gadi un ≥ 65 gadi.



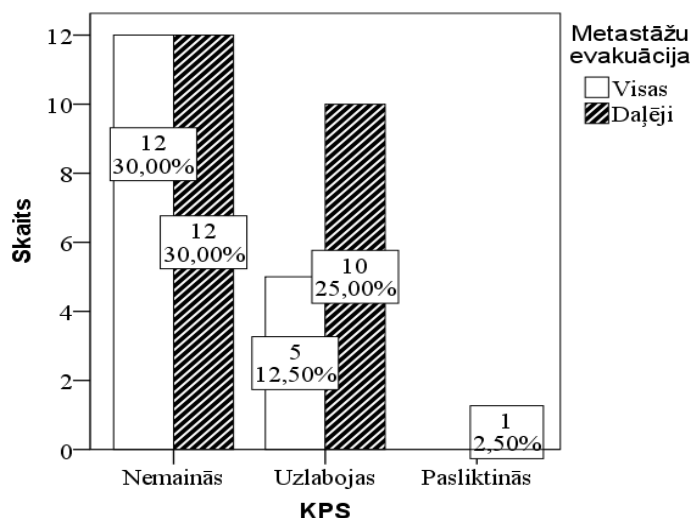
3.1.4.3. attēls. ***KPS* rādītāju salīdzinājums preoperatīvajā un postoperatīvajā periodā dažādās vecuma grupās**

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, skat. 3.1.4.4. attēlu.



3.1.4.4. attēls. **Postoperatīvs *KPS* rādītāju salīdzinājums pacientiem ar 2–3 vai 4–6 cerebrālām metastāzēm**

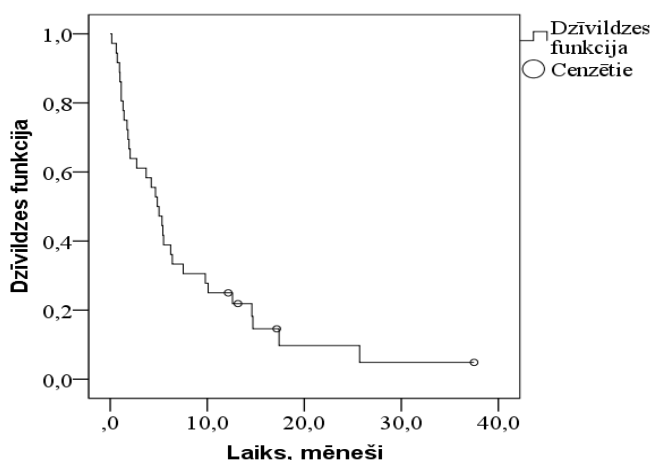
Veicot *KPS* rādītāju salīdzinājumu postoperatīvā periodā pacientu grupām ar totālu vai daļēju metastāžu evakuāciju, tika iegūts rezultāts par funkcionālā stāvokļa uzlabojumu pacientu grupai ar daļēju metastāžu evakuāciju, salīdzinājumā ar totālu metastāžu evakuāciju, skat. 3.1.4.5. attēlu.



3.1.4.5. attēls. Postoperatīvs *KPS* rādītāju salīdzinājums pacientiem ar totālu vai daļēju cerebrālu metastāžu evakuāciju

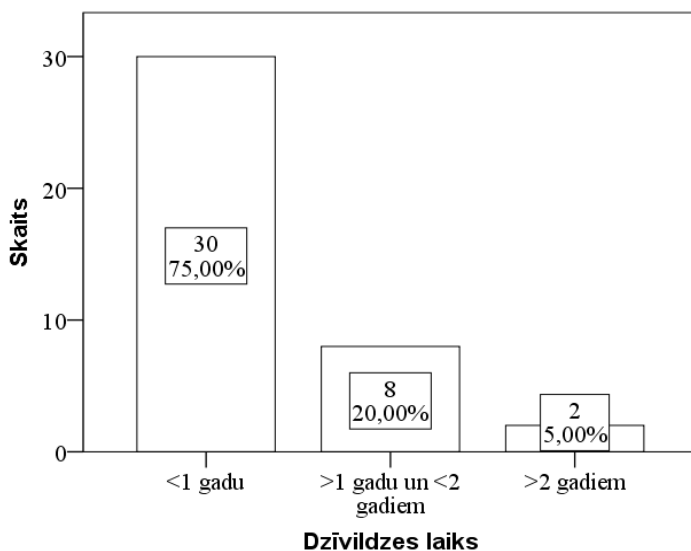
3.1.5. Postoperatīvās dzīvildzes rādītāji un to ietekmējošo faktoru analīze

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 3.1.4.1. attēlā.



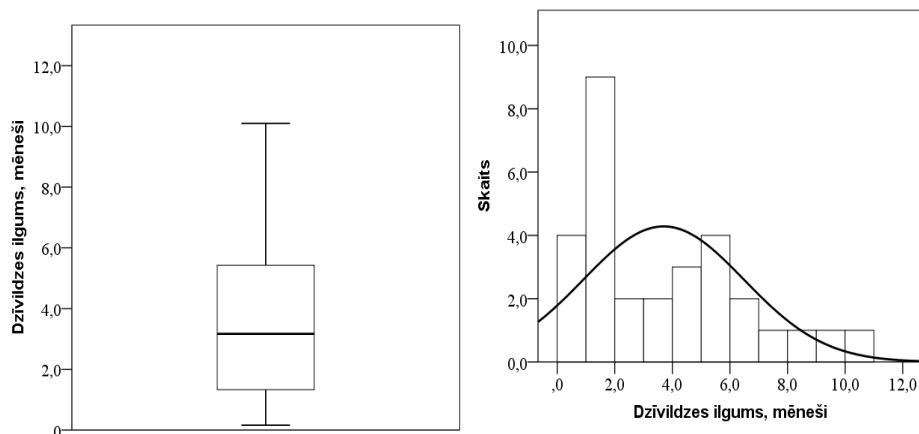
3.1.4.1. attēls. 40 pacientu grupas postoperatīvās dzīvildzes līkne

No to 40 pacientu grupas, kuri tika ārstēti, veicot totālu vai daļēju ķirurģisku metastāžu evakuāciju un kompleksu terapiju, pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji 30 pacientiem (75%) nēve iestājas pirmā gada laikā, turpretī 8 pacientiem (20%) pēcoperācijas dzīvildze pārsniedza 1 gadu, bet nepārsniedza 2 gadus. Vairāk nekā divu gadu pēcoperācijas dzīvildzi sasniegda 2 pacienti (5%), skat. 3.1.4.2. attēlu.



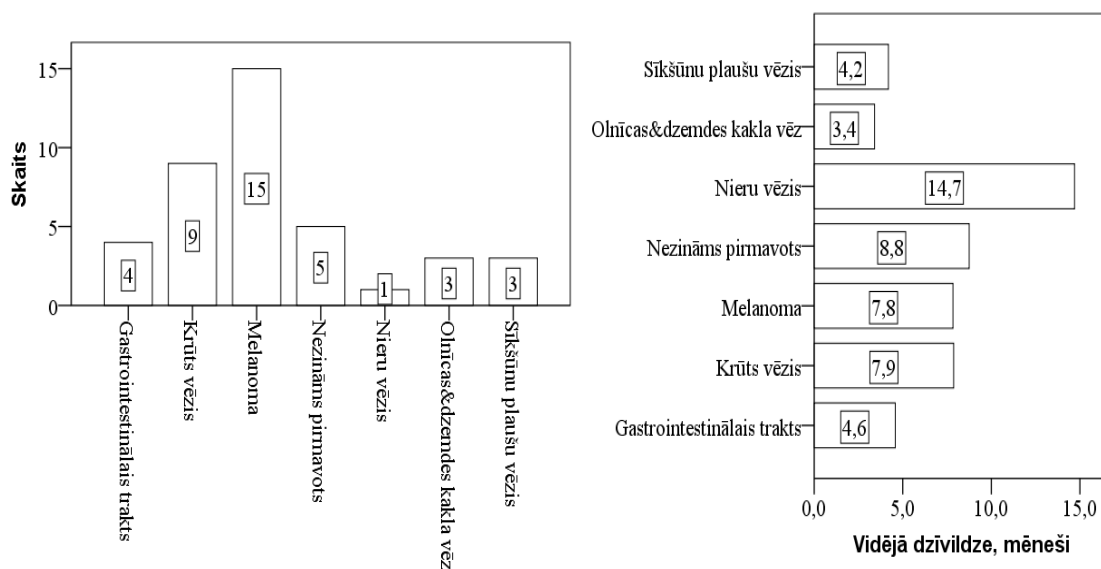
3.1.4.2. attēls. 1 un 2 gadu postoperatīvās dzīvildzes rādītāji

Nemot vērā pēcoperācijas dzīvildzes rezultātu datus par to, ka visvairāk pacientu (75%) nāve iestājas pirmā gada laikā, papildus šajā laika periodā tika veikta dzīvildzes datu sadalījuma analīze (skat. 3.1.4.3. attēlu). 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.



3.1.4.3. attēls. Pacientu dzīvildzes garuma sadalījuma 1. gadā:
a) kastveida diagramma, b) histogramma

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 (attiecīgi 3 un 1 pacients, skat. 3.1.4.4. attēlu). Visbiežāk sastopamajām primārā vēža formām vidējās dzīvildzes rādītāji praktiski neatšķīrās, – attiecīgi 7,8 mēneši melanomas gadījumā un 7,9 mēneši krūts vēža gadījumā (3.1.4.4. attēls).



3.1.4.4. attēls. **Primārā audzēja: a) pacientu skaits; b) vidējā dzīvildze, mēnešos**

3.1.5.1. 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. 3.1.4.2. tabulu):

- ✓ pacienta dzimums (vīrietis/sieviete);
- ✓ pacienta vecums (≥ 65 / <65);
- ✓ prezentācija (sinhroni / metahroni);
- ✓ preoperatīva KPS (≥ 70 / <70);
- ✓ RTOG RPA klase (I, II, III);
- ✓ metastāžu skaits (2–3 / 4–6);
- ✓ rezekcijas apjoms (visu metastāžu rezekcija / daļa no visu metastāžu rezekcijas);
- ✓ pamatslimības kontrole (jā / nē);
- ✓ postoperatīva WBRT;
- ✓ postoperatīva ķīmijterapija.

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)	
Nē	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 <i>KPS</i>			0,02*
≥ 70	18	5,43 (2,58–8,27)	
< 70	22	2,06 (0,1–5,73)	
<i>RPA</i>			< 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)	
Rezekcijas radikalitāte			< 0,01*
Visi	17	6,23 (3,40–9,05)	
Parciāli	23	2,06 (0,1–5,14)	
Postoperatīva <i>WBRT</i>			0,41
Jā	11	4,66 (0,1–10,90)	
Nē	29	4,86 (2,70–7,02)	
Postoperatīva ķīmijterapija			0,58
Jā	7	4,66 (0,1–11,08)	
Nē	33	5,03 (3,02–7,03)	

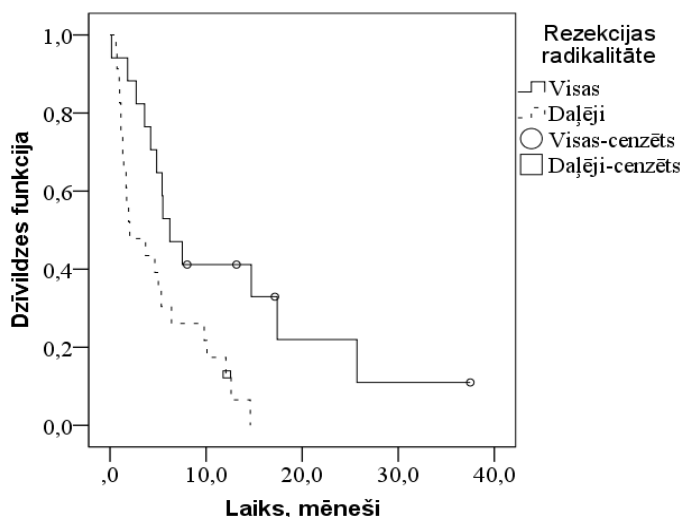
Statistiski ticama ($p < 0,05$) ietekme dzīvildzes analīzē tika konstatēta šādiem faktoriem:

- 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

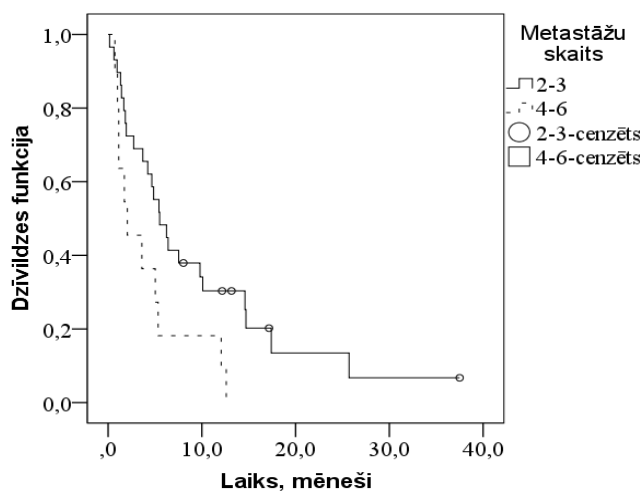
metastāžu parciālas evakuācijas gadījumā mediānā dzīvildze bija 2,06 mēneši (95% TI 0,1–5,14).

Pamatojoties uz *log-rank* testu, tika secināts, ka rezekcijas radikalitāte statistiski ticami ietekmē pacientu dzīvildzi ($p < 0,05$) un, kā vizuāli redzams no 3.1.5.1.1. attēla, visu metastāžu rezekcija pagarina dzīvildzi.



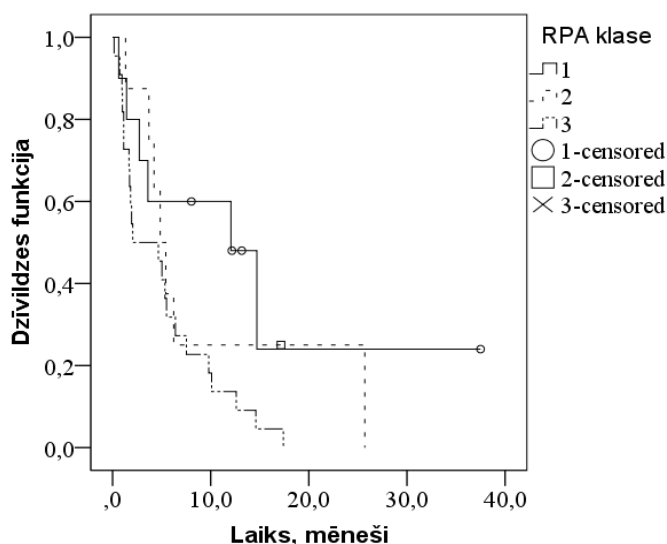
3.1.5.1.1. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes atkarībā no rezekcijas apjoma (viss/parciāli)

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 (3.1.5.1.2. attēls), bet arī statistiski ticama (*log-rank* tests, $p = 0,03$) ietekme uz dzīvildzi, – pacientu grupai ar 2–3 cerebrālām metastāzēm dzīvildze bija statistiski ticami garāka nekā pacientu grupai ar 4–6 cerebrālām metastāzēm.



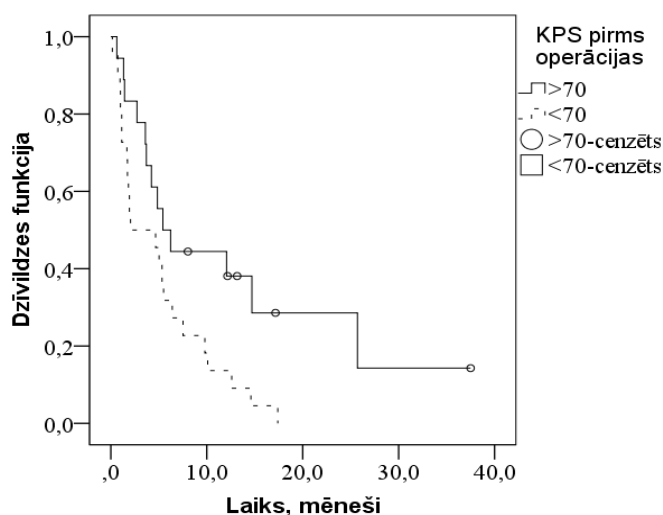
3.1.5.1.2. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes atkarībā no metastāžu skaita (2–3 / 4–6)

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 3.1.5.1.3. attēla, pieaugot *RPA* klasei, dzīvildze attiecīgi saīsinās.



3.1.5.1.3. attēls. **Kapana-Meijera dzīvildzes līknes atbilstoši *RPA* I, II un III klasēm**

Analizējot pirmsoperācijas *KPS* rādītājus, iegūti turpmāk minētie dati, ka pacientu grupai ar *KPS* rādītāju ≥ 70 dzīvildze bija statistiski ticami (*log-rank* tests, $p < 0,01$) atšķirīga no to pacientu grupas, kurā tika ietverti pacienti ar *KPS* rādītāju < 70 balles. Pacientu, kuru *KPS* bija ≥ 70 , 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 Kapana-Meijera dzīvildzes līkne atbilstoši $KPS \geq 70/KPS < 70$ rādītājam attēlota 3.1.5.1.4. attēlā.



3.1.5.1.4. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes atbilstoši KPS rādītājam (≥ 70 / < 70)

3.1.5.2. Pēcoperācijas dzīvildzi ietekmējošo faktoru daudzvariantu analīze

Tie prognostiskie faktori, kuri uzrādīja statistiski ticamu ($p < 0,05$) ietekmi vienfaktora analīzē (rezekcijas radikālitate, metastāžu skaits, RPA klase, KPS pirmsoperācijas rādītājs), tika iekļauti multivariatīvajā analīzē, izmantojot Koksas proporcionālo risku modeli. Rezultāti apkopoti 3.1.5.2.1. tabulā.

Nemot 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 grupai, kuras $KPS \geq 70$, HR 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 rezekcijai salīdzinoši ar pacientu grupu, kurai metastāzes tika rezecētas daļēji.

3.1.5.2.1. tabula

Daudzvariantu analīzes rezultāti

Rādītājs	p-vērtība	HR (95% TI)
Preoperatīva KPS (≥ 70 / < 70)	0,14	2,05 (0,77–5,45)
RPA 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 / daļēja rezekcija)	0,17	1,95 (0,74–5,15)

3.1.6. 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 3.1.6.1. tabulā.

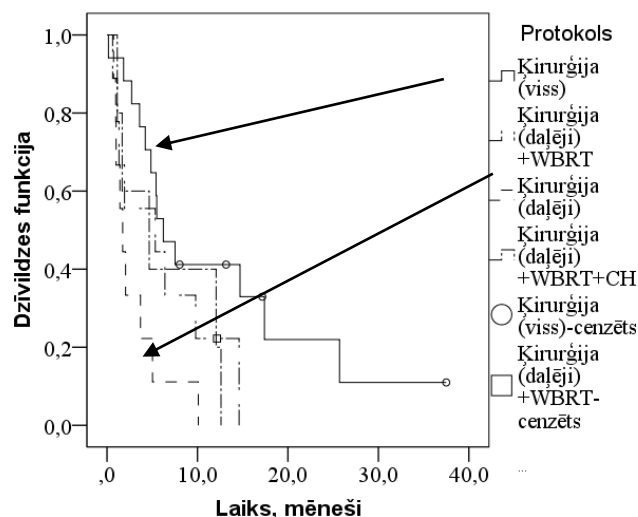
3.1.6.1. tabula

Pēcoperācijas mediānās dzīvildzes rādītāji dažādu ārstēšanas protokolu pacientiem

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

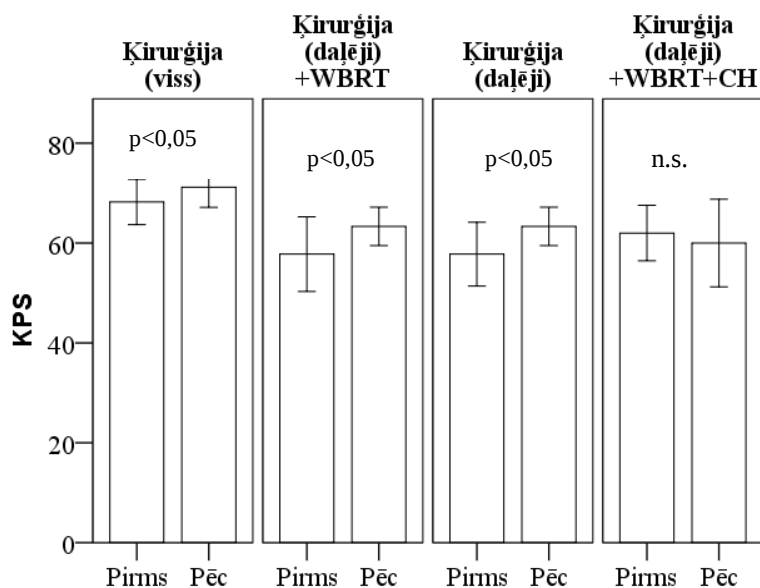
Analizējot pēcoperācijas dzīvildzes rezultātus atkarībā no pielietotā ārstēšanas protokola, tika iegūts, ka izvēlētajam ārstēšanas protokolam ir statistiski ticama ietekme uz dzīvildzi atbilstoši Kaplana-Meijera metodei (*log-rank* tests, $p = 0,01$).

Kā redzams no 3.1.6.1. tabulas, visgarākā dzīvildze (6,23 mēneši (95% TI: 3,40–9,05)) ir tiem pacientiem, kam veikta visu metastāžu rezekcija, savukārt visīsākā dzīvildze ir pacientiem ar daļēju metastāžu rezekciju (1,73 mēneši (95% TI: 0,85–2,60)). Veicot daļēju metastāžu evakuāciju un tālākā ārstēšanas gaitā pielietojot kombinēto staru vai staru un ķīmijterapiju, vidējās dzīvildzes rādītāji bija aptuveni līdzīgi.



3.1.6.1. attēls. **Kaplan-Meijera dzīvildzes liknes atbilstoši pielietotajam ārstēšanas protokolam**

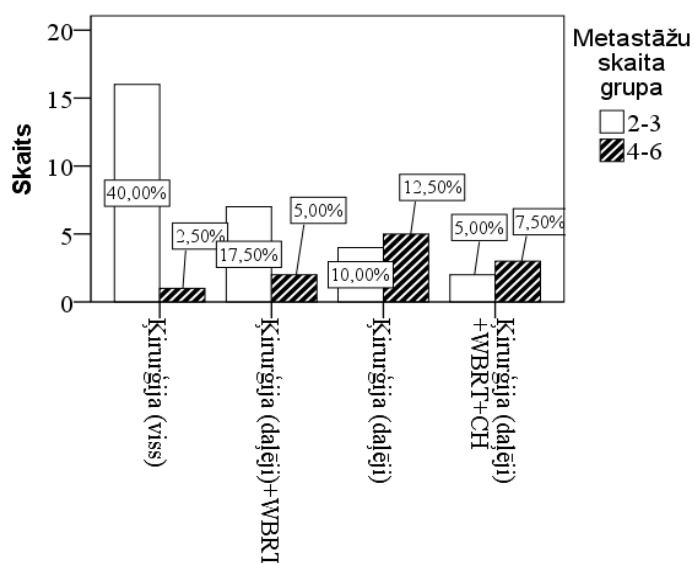
Pamatojoties uz Vilksoksona rangu testu, secināts, ka postoperatīvi *KPS* rādītāji statistiski ticami ($p < 0,05$) pieaug 1., 2. un 3. protokola pacientiem, turpretī, pielietojot 4. ārstēšanas protokolu (ķirurģija (daļēji) + *WBRT* + *CH*), *KPS* rādītāji postoperatīvi statistiski ticami neizmainās ($p = 0,37$), skat. 3.1.6.2. attēlu.



3.1.6.2. attēls. **Pacientu *KPS* izmaiņas pirms un pēc operācijas atbilstoši pielietotajiem ārstēšanas protokoliem**

Kā redzams no 3.1.6.3. attēla, 1. ārstēšanas protokols (radikāla metastāžu evakuācija) pārsvarā (40% gadījumu) bija pielietots pacientiem ar 2–3 metastāzēm.

Fišera eksaktais tests norāda, ka starp metastāžu skaita grupu un pielietoto ārstēšanas protokolu pastāv statistiski ticama sakarība ($p = 0,01$), un, veicot aprēķinus, tika iegūts, ka statistiskā efekta rādītājs ir liels (Kramera $V = 0,50$).



3.1.6.3. attēls. Metastāžu skaita(2–3 / 4–6), rezekcijas apjoma un pielietotā ārstēšanas protokola rādītāji

3.1.6.1. (1. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti

Pēc 1. protokola (pacienti, kuriem radikāli tika evakuētas visas diagnosticētās cerebrālās metastāzes un tālāka kompleksa terapija netika pielietota) ārstēto 17 pacientu pēcoperācijas mediānā dzīvildze bija 6,23 mēneši. Šai pacientu grupai bija salīdzinoši visgarākie pēcoperācijas dzīvildzes rādītāji.

12 gadījumos tie bija pacienti ar 2 metastāzēm, bet 5 gadījumos – ar 3 metastāzēm.

Pēc operācijas 12 pacientu funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska skalas palika nemainīgs, bet 5 gadījumos tas uzlabojās par 10 ballēm.

Radikāla visu diagnosticēto metastāžu mezglu evakuācija bija iespējama desmit melanomas, četriem krūts vēža, vienam nieru vēža un diviem nezināma vēža pirmavota pacientiem. Ņemot vērā operatīvās terapijas radikalitāti un visu galvas smadzeņu (WBRT) apstarošanas pielietošanas kontroversiālos rezultātus, tālāka kombinēta terapija šiem pacientiem netika pielietota.

3.1.6.2. (2. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti

Atbilstoši 2. protokolam (pacienti, kuriem cerebrālo metastāžu anatomiskā lokalizācija neļāva veikt visu mezglu radikālu evakuāciju un tālāka kompleksa terapija netika pielietota) ārstēto 9 pacientu pēcoperācijas mediānā dzīvildze bija 1,98 mēneši.

3 gadījumos tie bija pacienti ar 5 un vairāk metastāzēm, 3 gadījumos – ar 4 metastāzēm, 2 gadījumos – ar 3 metastāzēm, bet 1 gadījumā – ar 2 metastāzēm.

Šī pacientu grupa bija tā, kurā 3 gadījumos tika novērota 30 dienu pēcoperācijas mirstība.

Pēc operācijas 8 pacientu funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska skalas palika nemainīgs, bet 1 gadījumā tas pasliktinājās par 10 ballēm.

Šajā grupā bija viens melanomas, divi olnīcu vēža, četri gastrointestinālā trakta vēža un divi nezināma vēža pirmavota pacienti.

Šajā pacientu grupā kompleksa terapija tālāk netika pielietota, ņemot vērā kādu no turpmāk minētiem faktoriem vai faktoru kombinācijām: pacientu vispārējo klīniski funkcionālo stāvokli ($KPS < 70$ balles), neiroloģisko stāvokli pēc operācijas (neiroloģisks deficīts) un atlikušo metastāžu skaitu (draudošas smadzeņu tūskas attīstība kā reakcija uz staru vai ķīmijterapiju).

3.1.6.3. (3. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti

Atbilstoši trešajam protokolam – daļēja galvas smadzeņu metastāžu evakuācija un sekojoša visu galvas smadzeņu apstarošana (*WBRT*) – tika ārstēti 9 slimnieki ($n = 9$). No tiem, 5 pacientu primārā saslimšana bija krūts vēzis, 2 gadījumos – melanoma, 1 gadījumā – primāru lokalizāciju noskaidrot neizdevās, 1 gadījumā – sīkšūnu plaušu vēzis.

Staru terapiju uzsāka no 10. līdz 14. pēcoperācijas dienai. Starošanu veica, papildus lietojot deksametazonu bioloģiskās vai minimāli paaugstinātās devās, – 0,5–2 mg dienā. ņemot vērā draudošas smadzeņu tūskas vai ķīlēšanās iespējas (parciālas evakuācijas gadījumos), 2–3 reizes nedēļā pacientiem nozīmēja dehidratējošu terapiju (mannitolu vai furosemīdu). Septiņu pacientu stāvoklis staru terapijas laikā nemainījās. Vienas krūts vēža metastāžu pacientes stāvoklis pat uzlabojās un, pabeidzot staru terapiju, tas bija paaugstinājies par 10 ballēm pēc Karnofska skalas (no 70 uz 80 ballēm). Savukārt sīkšūnu vēža metastāžu pacienta vispārējais un neiroloģiskais stāvoklis pasliktinājās un, pabeidzot staru terapiju, magnētiskās rezonanses izmeklējumā vēroja jaunu, sīku metastāžu mezglu veidošanos smadzenēs. Šīs pacientu grupas mediānā dzīvildze bija 5,33 mēneši.

3.1.6.4. (4. protokola) pacientu ārstēšanas gaita un rezultāti

Atbilstoši ceturtajam protokolam – parciāla galvas smadzeņu metastāžu evakuācija, sekojoša visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) un tālāk sistēmiska ķīmijterapija ar *Lomustine* (CCNU) – tika ārstēti 5 slimnieki ($n = 5$): divi ar sīkšūnu plaušu vēža metastāzēm galvas smadzenēs, divi melanomas metastāžu slimnieki un viena olnīcu vēža metastāžu slimniece. Šo piecu pacientu klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas bija > 60 ballēm, visi slimnieki no primārā procesa viedokļa atradās klīniskas remisijas stāvoklī; netika konstatētas metastāzes citos orgānos, atskaitot galvas smadzenes. Pacienti bija saņēmuši kombinētu terapiju, tajā skaitā arī ķīmijterapiju pēc primārā procesa ķirurģiskas evakuācijas.

Uzsākot galvas smadzeņu metastāžu kompleksu terapiju, šiem 5 pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas novirzes asins ainā, asins bioķīmiskajos rādītājos, plazmas koaguloģijā un urīna analīžu rādītājos. No 10. līdz 14. pēcoperācijas dienai uzsāka frakcionētu visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) ar kursa devu 30 Gy un reizes devu 2 Gy. Staru terapijas laikā pacienti saņēma deksametazona uzturošu terapiju pa 1 mg 2 reizes dienā, kā arī dehidratējošu terapiju (individualizēti). Pēc staru terapijas kursa nobeiguma uzsāka sistēmisku ķīmijterapiju ar *Lomustine* (CCNU) – vienu no reti universāliem ķīmijpreparātiem, kas šķērso hematoencefālo barjeru un kavē gandrīz visu histoloģisko formu audzēju – gan primāro, gan sekundāro – augšanu. Ķīmijterapijas plānoto kursu skaits vienam pacientam bija 6. Pacienti saņēma sistēmisku ķīmijterapiju līdz brīdim, kad klīniski un/vai radioloģiski tika pierādīta procesa prolongēta attīstība, – veidojās jaunas metastāzes (MR izmeklējumā) vai pastiprinājās smadzeņu tūska (MR vai CT izmeklējumos) vai padziļinājās vispārējā smadzeņu simptomātika (galvassāpes, slikta dūša, vemšana un epilekmes), vai arī pastiprinājās neiroloģiski fokāli simptomi.

Metastāžu progresa brīvais periods katram pacientam bija atšķirīgs. Slimnieki attiecīgi līdz procesa prolongētai attīstībai saņēma 3–6 *Lomustine* (CCNU) terapijas kursus: olnīcu vēža metastāžu gadījumā – 3 kursus, plaušu sīkšūnu vēža – 1 kursu un divi melanomas metastāžu slimnieki – katrs 4 kursus.

Viens plaušu sīkšūnu vēža metastāžu slimnieks saņēma 5 *Lomustine* (CCNU) terapijas kursus un MR īslaicīgi tika novērota pozitīva dinamika – bija izzudušas 2 sīkākās smadzeņu metastāzes. Savukārt olnīcu vēža metastāžu slimnieces vispārējais, neiroloģiskais un radioloģiskais stāvoklis strauji pasliktinājās pēc otrā *Lomustine* (CCNU) kursa, kas noteica terapijas pārtraukšanu.

Šīs 5 pacientu grupas mediānā dzīvildze – 4,86 mēneši.

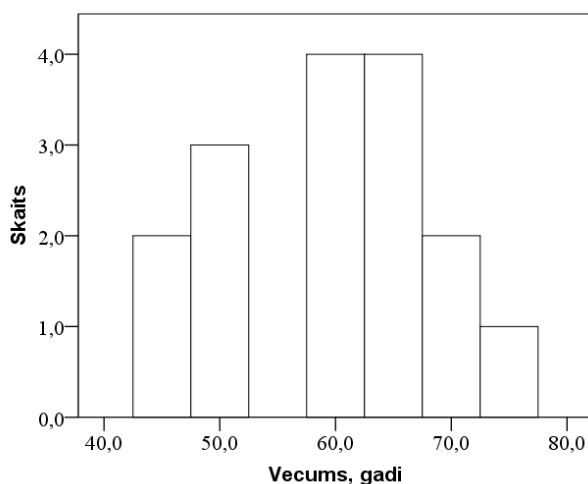
Atbilstoši 4. protokolam ārstēto 5 slimnieku novērojums rāda, ka pēc īslaicīga stabilizācijas mirkļa attīstās strauja procesa prolongēta attīstība, kas izpaužas kā esošo galvas smadzeņu metastāžu izmēru palielināšanās, jaunu metastāžu mezglu veidošanās smadzenēs un smadzeņu tūskas pieaugums, kas izraisa pacienta nāvi.

3.2. 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 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 ($p = 0,1$).



3.2.1. attēls. Pacientu vecuma histogramma

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 lielāko pacientu daļu (n = 8) veidoja pacientes ar krūts dziedzera vēža metastāzēm galvas smadzenēs. Trīs bija plaušu sīkšūnu vēža metastāžu slimnieki, divi – melanomas metastāžu, divi – olnīcu un dzemdes kakla vēžu metastāžu pacienti un viena paciente ar ne-Hodžkina limfomas metastāzēm galvas smadzenēs.

3.2.1. tabula

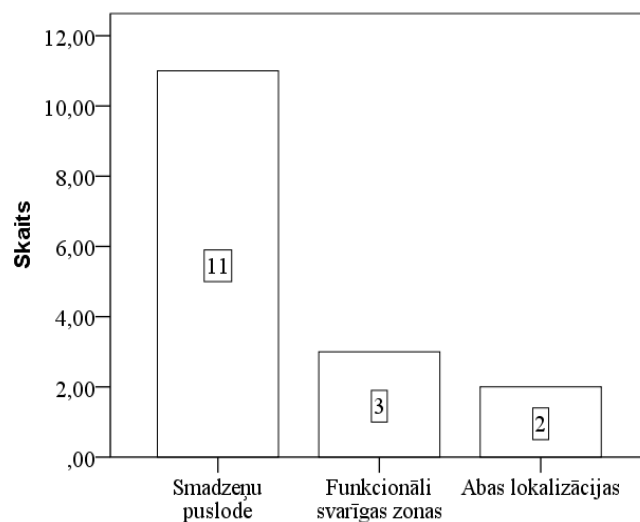
Pacientu sadalījums pēc primārā vēža lokalizācijas

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 ≥ 70 .

Trim pacientiem pirms radioķirurģiskas ārstēšanas operācijas tika novērota neiroloģiska perēkļa simptomātika. 11 pacienti bija bez neiroloģiska deficīta preoperatīvajā periodā, bet diagnosticēt cerebrālu metastāžu klātni 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.

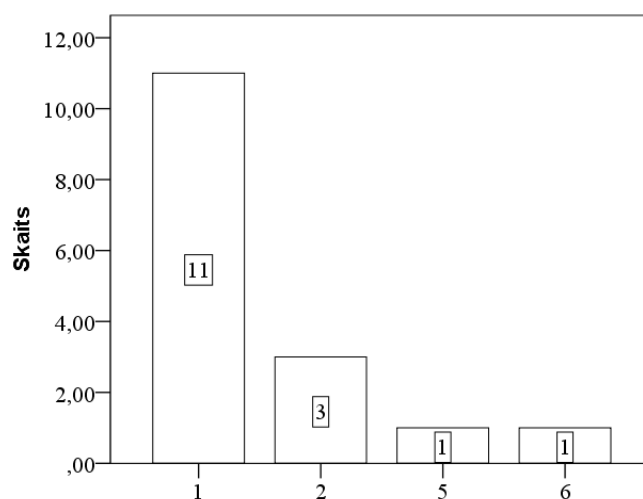


3.2.2. attēls. **Metastāžu lokalizācija**

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: 1 metastāze – 11 gadījumos, 2 metastāzes – 3 gadījumos, 5 metastāzes – 1 gadījumā, 6 metastāzes – 1 gadījumā, skat. 3.2.3. attēlu.



3.2.3.attēls. **Metastāžu skaits**

12 pacienti no 16 radioķirurģisku ārstēšanu saņēma vienas staru frakcijas veidā, turpretī 4 gadījumos tika lietota fracionēta radioterapija 3–5 frakciju veidā. Visos gadījumos

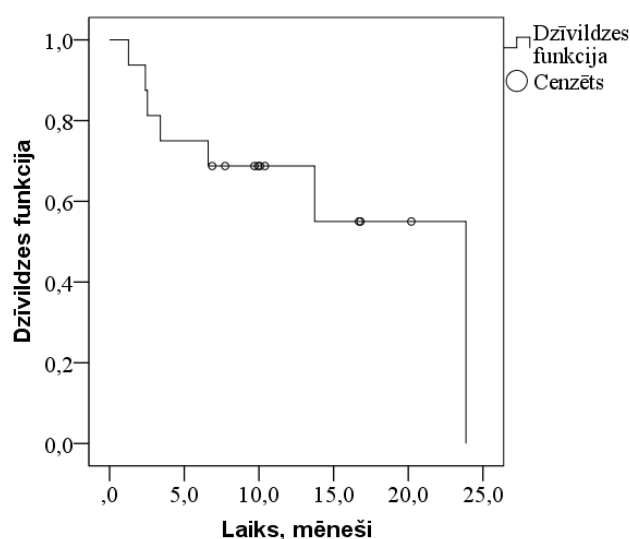
maksimālais mērķa (metastāzes) diametrs, kas tika noteikts pēc magnētiskās rezonanses T1 kontrastizmeklējuma datiem, bija mazāks par četriem centimetriem. Septiņi pacienti (43,75%) pirms stereotaktiskās radioķirurģijas veikšanas bija jau saņēmuši visu galvas smadzeņu apstarošanu (WBRT) ar kopējo devu 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 cm³ (robežās 1,85–47,03 cm³).

3.2.2. tabula

Pielietotās radioķirurģiskās ārstēšanas veids

Ārstēšanas veids	Pacientu skaits	Mērķa tilpums (robežas), 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

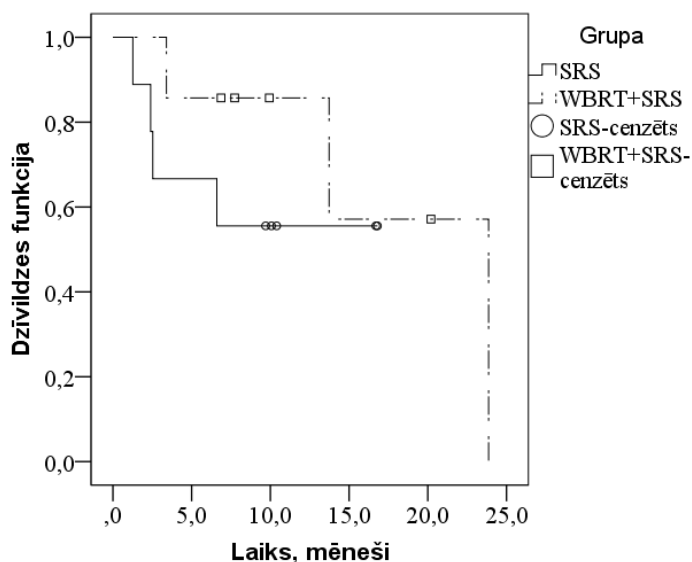
Nemot vērā, ka visas 16 pacientu grupas mediāno dzīvildzi nebija iespējams aprēķināt, tika aprēķināta vidējā dzīvildze, kas bija 16,02 mēneši (95% TI 10,73–21,32 mēneši).



3.2.4. attēls. 16 radioķirurģiski ārstēto pacientu Kaplana-Meijera dzīvildzes līkne

Dzīvildzes dati atkarībā no 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 10,75 mēneši (95% TI: 6,25–15,25).



3.2.5. attēls. **Kapana-Meijera dzīvildzes līknes atkarībā no pielietotās terapijas veida**

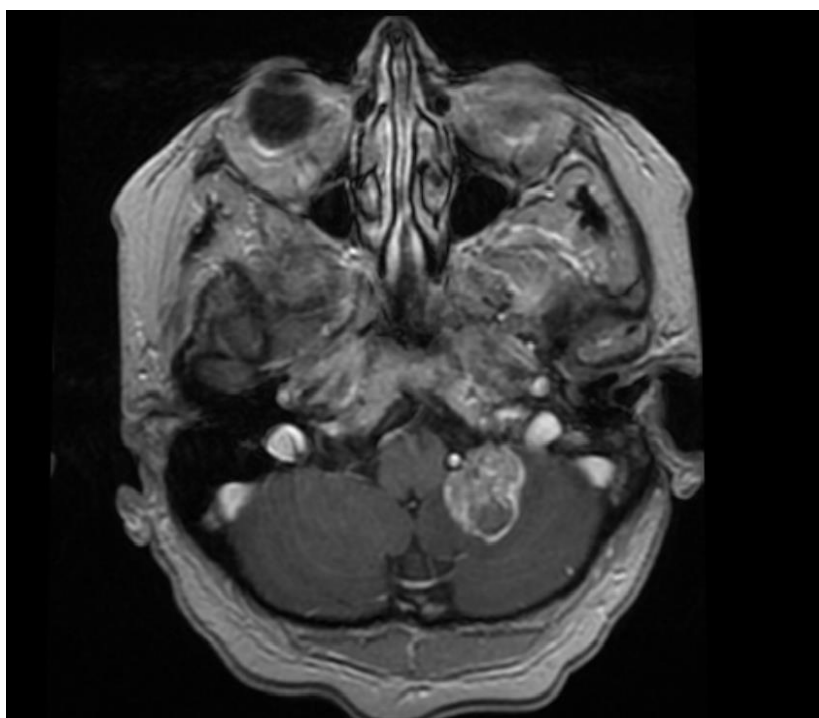
Pieciem pacientiem pēc radioķirurģiskas ārstēšanas magnētiskās rezonanses izmeklējumos tika konstatētas jaunas metastāzes.

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.

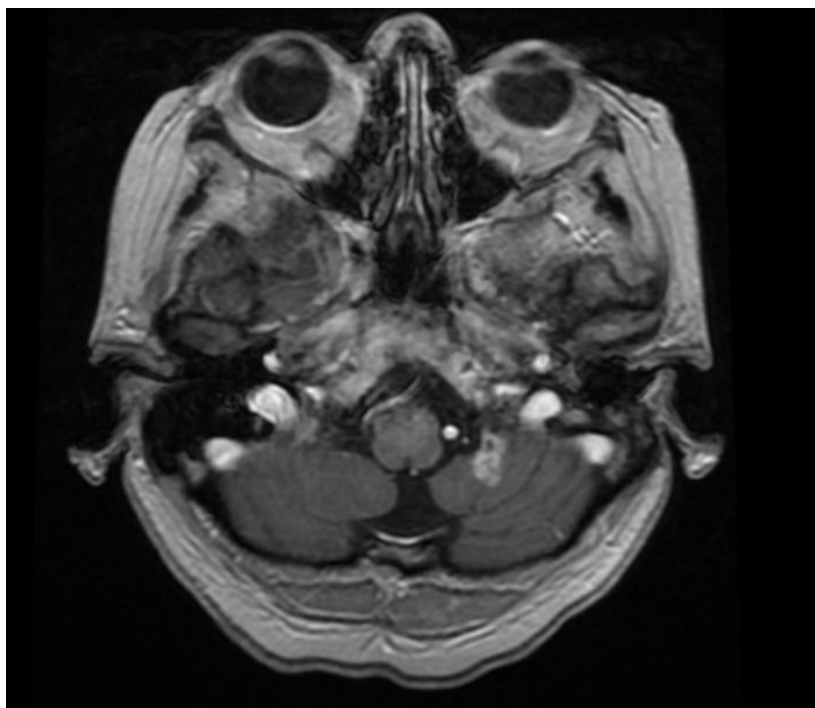
**MR galvas smadzeņu metastāžu izvērtējuma rezultāti 2 mēnešus pēc veiktās
radiokirurģiskās ārstēšanas**

	Veidojuma rezorbcija (VR)	Daļēja rezorbcija (DR)	Kontrolēta saslimšana (KS)	Metastāzes progresija (MP)
Krūts vēzis	3	5	5	—
Melanoma	—	—	1	2
Plaušu vēzis	—	1	5	1
Olnīcu un dzemdes kakla vēzis	—	1	2	—
Ne-Hodžkina limfoma	—	1	—	—

Lai ilustrētu pielietotās radiokirurģiskās ārstēšanas efektivitāti, 3.2.5. un 3.2.6. attēlā uzskatāmi parādīta galvaskausa mugurējās bedres labā pontocerebellārā leņķa rajonā lokalizēta krūts vēža metastāzes daļēja rezorbcija 2 mēnešus pēc pielietotās radiokirurģiskās ārstēšanas. Dotie attēli ir T1 sekvenču MR pēckontrasta izmeklējuma rezultāti.



3.2.6. attēls. 60 gadus veca paciente ar krūts vēža metastāzi galvaskausa mugurējās bedres rajonā



3.2.7. attēls. **MR izmeklējums 2 mēnešus pēc radioķirurģiskas ārstēšanas, vērojama daļēja metastāzes rezorbcija (DR)**

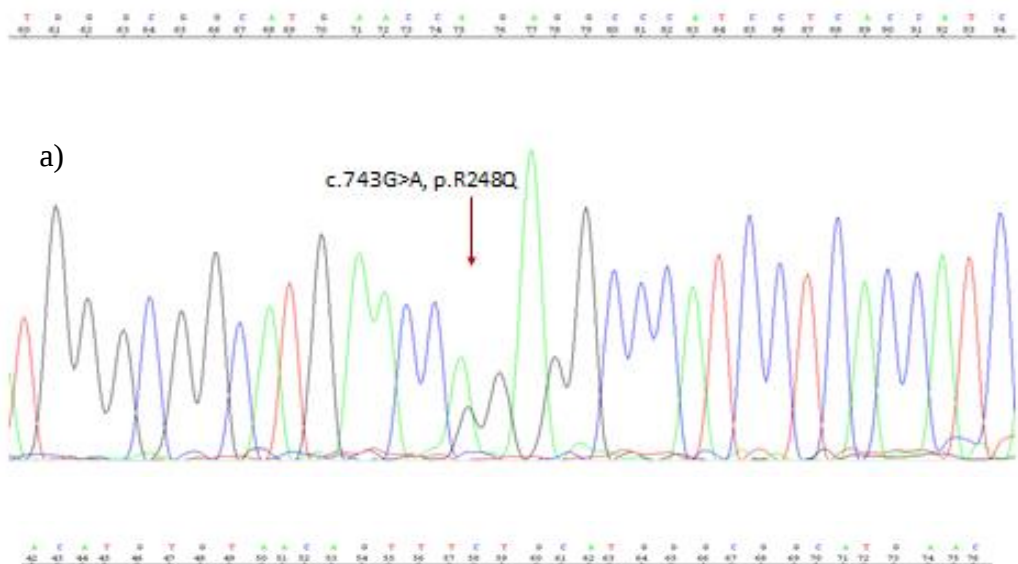
Datu apstrādes brīdī 9 no 16 pacientiem, kuri bija saņēmuši radioķirurģisku ārstēšanu, bija dzīvi, bet 7 – miruši.

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.

3.3. Cerebrālo metastāžu *TP53* gēna analīzes rezultāti

Tika analizēti 40 divu un vairāk cerebrālu metastāžu ķirurģiski ārstēto pacientu histoloģisko preparātu *TP53* ģenētiskais materiāls. Klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas cerebrālo metastāžu histoloģiskajos preparātos tika konstatētas 11 pacientiem (27,5%) (skat. 3.3.1. tabulu).

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



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

3.3.1. tabula

Klīniski nozīmīgas *TP53* gēna mutācijas

Paraugs	Izmaiņas 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 > T T	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. 3.3.2. tabulu).

3.3.2. tabula

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

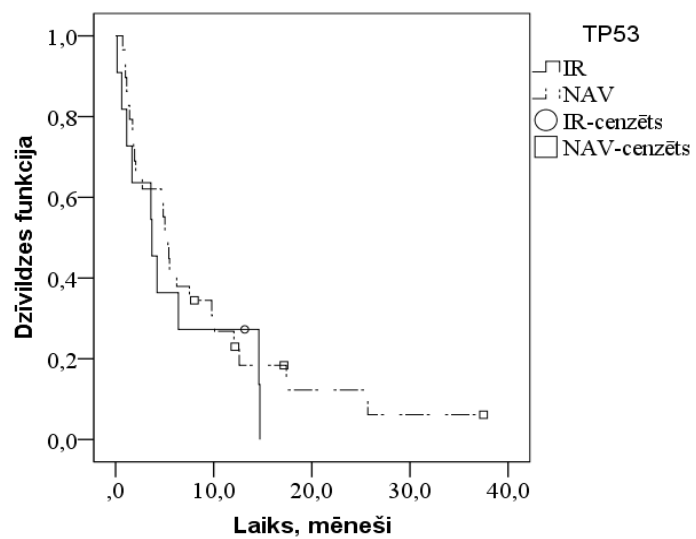
	<i>TP53</i> (+) mutācijas	<i>TP53</i>(-) mutācijas	p-vērtība	d vērtība
Pacientu skaits	11	29		–
Vidējais vecums	M = 61,45; SD = 13,10	M = 56,86; SD = 9,40	0,24	0,40
Vīrieši	4	16	0,28	–
Sievietes	7	13		
Vid. KPS vērtība	M = 64,55; SD = 9,34	M = 62,07; SD = 9,77	0,47	0,25
Vid. RPA	M = 2,09; SD = 0,94	M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



3.3.2. attēls. **Kapana-Meijera dzīvildzes līkne pacientu grupām ar/bez konstatētām klīniski nozīmīgām *TP53* gēna mutācijām**

4. DISKUSIJA

Cerebrālas metastāzes ir samērā bieži sastopama komplikācija vēža pacientiem, un pēc pasaules literatūras datiem to incidence ir 8–11 gadījumi uz 100000 iedzīvotājiem (147). Pēc Slimību profilakses un kontroles centra datiem 2011. gadā Latvijā cerebrālo metastāžu incidences rādītājs ir 2,72/100000 cilvēku, kas, iespējams, varētu liecināt par to, ka pašreiz, ņemot vērā sociāli ekonomiskos faktoros un slikto medicīnas resursu pieejamību, netiek diagnosticēti un līdz ar to adekvātu mērķa terapiju nesaņem daudzi onkoloģiskie pacienti ar cerebrālām metastāzēm, kuri mirst, progresējot neiroloģiskajiem simptomiem un pamatslimībai. Nākotnē potenciāli varētu pieaugt cerebrālu metastāžu pacientu skaits, un svarīgs ir jautājums par piemērotas terapijas shēmas izvēli šiem pacientiem, izmantojot Latvijā pašreiz pieejamos medicīnas resursus.

Neskatoties uz būtiskiem uzlabojumiem cerebrālu metastāžu ķirurģiskas, staru un ķīmijterapijas ārstēšanas iespējās, šo slimnieku ārstēšana joprojām ir liela problēma neiroonkoloģijā. Pašreizējā pieeja cerebrālu metastāžu slimnieku aprūpē un ārstēšanā ir balstīta uz individualizētu pieeju katram pacientam, pamatojoties uz tādiem faktoriem, kā slimnieka klīniskais stāvoklis pēc Karnofska skalas (KPS), audzēja histoloģiskā forma, cerebrālo metastāžu skaits un sistēmiskas slimības statuss. Tā kā ir iegūti pierādījumi tam, ka pacienti ar galvas smadzeņu metastāzēm dzīvo ilgāk nekā kādreiz (17; 60), pacientu ārstēšana un lēmumu pieņemšana par adekvātāko ārstēšanas taktiku ir kļuvusi komplicētāka.

Ķirurģiska metastāžu rezekcija, radioķirurģiska ārstēšana, visu galvas smadzeņu apstarošana (WBRT) un – atsevišķos gadījumos – ķīmijterapija ir pierādītas kā efektīvas vai daļēji efektīvas cerebrālu metastāžu ārstēšanas iespējas. Taču neatbildēti paliek jautājumi par vispiemērotāko šo ārstēšanas veidu kombinētu lietošanu, jo īpaši pacientiem ar divām un vairāk cerebrālām metastāzēm.

Vēl pirms 30 gadiem divas un vairāk diagnosticētas cerebrālas metastāzes tika uzskatītas kā kontrindikācija ķirurģiskai ārstēšanai pat pacientiem bez neiroloģiskā defekta un ar kontrolētu pamatslimību (110).

Lai gan ķirurģiskas ārstēšanas loma vairāku cerebrālu metastāžu gadījumā ir ierobežota, ir pētījumi, kas uzskatāmi parāda tās pielietošanas iespējamību, un ķirurģiska ārstēšana var būt efektīvs risinājums. Tas jo īpaši svarīgi ir tiem pacientiem, kam ir vairākas metastāzes ar masas efektu. Retrospektīvā *Bindal et al.* veiktajā pētījumā (10) tika analizēti 56 pacienti ar vairākām cerebrālām metastāzēm, kas tika ārstētas ķirurģiski. Autori atklāja, ka nav atšķirības dzīvildzes prognozē pacientiem, kuriem tika diagnosticēta un ķirurģiski evakuēta tikai viena solitāra metastāze, un pacientiem ar vairākām metastāzēm, ja tās visas

bija iespējams ķirurģiski evakuēt. Savukārt izteikti negatīvāki bija dzīvildzes rādītāji pacientiem ar vairākām cerebrālām metastāzēm, ja tās tika rezecētas tikai daļēji. Mūsu pētījuma dati ir līdzīgi – ir vērojama statistiski ticama atšķirība dzīvildzes rādītājos starp pacientiem, kuriem tika rezecētas visas metastāzes (mediānā dzīvildze 6,23 mēneši), salīdzinot ar tiem, kuriem metastāzes rezecēja daļēji (mediānā dzīvildze 2,06 mēneši), $p < 0,01$. Tomēr ne visi pētījumi apstiprina šo pieredzi (44), un būtu nepieciešams veikt attiecīgus prospektīvus randomizētus pētījumus. Pacientiem, kuriem netika rezecētas visas diagnosticētās metastāzes un kuru funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska skalas pieļāva kombinētas terapijas pielietošanu, lai nodrošinātu maksimāli efektīvu terapeitisko efektu, kombinētas terapijas veidā papildus tika nodrošināta paliatīva *WBRT* (mediānā dzīvildze 5,33 mēneši) vai *WBRT* kopā ar ķīmijterapiju (mediānā dzīvildze 4,86 mēneši). Savukārt tikai parciāli operēto pacientu mediānā dzīvildze bija 1,73 mēneši. Iespējams, tas būtu skaidrojams ar pacientu funkcionālo stāvokli pirms ārstēšanas uzsākšanas brīža, un, lai varētu izdarīt ticamus secinājumus, būtu nepieciešami tālāki pētījumi ar lielāku tajā iekļauto pacientu skaitu.

Adekvātākās papildterapijas veids pēc ķirurģiskas rezekcijas būtu jānoskaidro turpmākos pētījumos. To liecina gandrīz visi veiktie zinātniskie pētījumi pasaulē, no kuriem mūsu novērojumi neatšķiras. Lai gan vairākos randomizētos pētījumos ir novērota vismaz lokālās kontroles uzlabošanās, kad veikta *WBRT* papildterapija pēc smadzeņu metastāzes rezekcijas, vairumā gadījumu dzīvildzes pagarināšanās nav novērota. Tomēr novērojumu rezultāti liecina, ka pēc metastāžu ķirurģiskas rezekcijas lokālas terapeitiskas neveiksmes to sastopamība rezekcijas dobumā ir 50%. Daudzu nesen veiktu pētījumu rezultāti ir likuši uzskatīt, ka praktiska izvēle būtu pēc operācijas veikta, uz rezekcijas dobumu orientēta *SRS* papildterapijas veidā. Šī metode ļauj vairumam pacientu atlikt vai vispār neizmantot *WBRT*, tā, iespējams, aizkavējot vai pat pilnībā novēršot ar *WBRT* saistīto toksicitāti. Literatūras dati liecina, ka vienu gadu pēc uz dobumu orientētas *SRS* lokālās kontroles metastāžu sastopamība ir 80% (48). Turklāt uzlabotas attēlveidošanas metodes ļauj atklāt un vienlaicīgi ārstēt *SRS* laikā atklātās jaunās smadzeņu metastāzes (112).

Īpaši slikta prognoze ir pacientiem ar četrām vai vairāk (multiplām) cerebrālām metastāzēm, un šos pacientus parasti neizvēlas ķirurģiskai ārstēšanai (81). Arī pēc mūsu pētījuma datiem tie pacienti ar četrām un vairāk metastāzēm, kuri tika operēti mūsu klīnikā, bija ar statistiski ticamu sliktāku dzīvildzes prognozi, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem tika evakuētas 2–3 metastāzes ($p = 0,03$).

Bieži pacientiem multiplas metastāzes ir lokalizētas dažādās cerebrālo pusložu daļās, kas neļauj tās rezecēt, izmantojot vienu kraniotomijas pieeju. Pacientam, kam tiek veiktas vairākas kraniotomijas, teorētiski ir lielāka kumulatīvā pēcoperācijas komplikāciju risku

iespējamība. Mūsu dati gan šādu negatīvu pieredzi neapstiprina, un vairākas kraniotomijas vienas operācijas ietvaros nav saistāmas ar paaugstinātu pēcoperācijas komplikāciju risku. Trijos gadījumos no 40 (7,5%) pacientiem bija vērojamas pēcoperācijas komplikācijas (viens postoperatīvs meningīts sakarā ar brūces likvoreju un divas lokālas hemorāģijas operācijas ložā), taču nevienā no šiem gadījumiem nebija nepieciešama atkārtota operācija, un visos gadījumos pozitīvs rezultāts tika panākts, pielietojot konservatīvu terapiju. Mūsu operēto slimnieku pēcoperācijas komplikāciju rādītāji iekļāvās literatūrā biežāk minētajās robežās (0–8%) (135; 136). Arī *Bindal et al.* (10) veiktajā ķirurģiskajā pētījumā no 56 operētiem vairāku cerebrālu metastāžu slimniekiem tikai vienam pacientam pēcoperācijas komplikācijas bija letālas, un autori secināja, ka multiplas kraniotomijas nav saistāmas ar paaugstinātu komplikāciju risku vai paaugstinātu 30 dienu mortalitāti/mirstību. Jāpiemin, ka salīdzinoši augstā 30 dienu mortalitāte / mirstība pēc mūsu pētījuma datiem (10%) būtu saistāma ar lielo iekļauto pacientu skaitu atbilstoši *RPA* II un III klasei.

Svarīgi ir pieminēt, ka ne visu pacientu dzīvildze un dzīves kvalitāte uzlabojas, ķirurģiski evakuējot metastāzes, un ir nepieciešams rūpīgi izvērtēt daudzus faktorus, izstrādājot ārstēšanas plānu katram individuālam pacientam (103).

Radioterapijas onkoloģijas grupa (*Radiation Therapy Oncology Group*) ir izveidojusi trīs pacientu klases (*RPA class*) – statistisku pacientu klasifikācijas metodi, kurā ietverti Karnofska skalas parametri, pacienta vecums un ekstrakraniālās slimības statuss (31). I klases pacienti ir labākie kandidāti kraniotomijai. II klases pacientus (ar Karnofska skalas rādītājiem ≥ 70 , vairāk nekā 65 gadus veci un ar nekontrolētu pamatslimību) būtu rūpīgi jāizvērtē, pirms operatīvas iejaukšanās ņemot vērā paredzamo dzīvildzi un operācijas riskus. *RPA* III klases pacientiem ir vissliktākā prognoze, un viņi parasti netiek operēti (13). Mūsu pētījumā *RPA* I klases pacientu mediānā dzīvildze bija 12,07 mēneši pret 4,86 un 2,06 mēnešiem pacientiem, kuri iekļauti II un III *RPA* klasēs ($p = 0,05$). Loģiski, ka agresīvāka ārstēšanas taktika būtu pielietojama pacientiem, kuri ir funkcionāli neatkarīgi un ar labu sistēmisku saslimšanas kontroli.

Pacientiem ar mazāk labvēlīgu prognozi (*RPA* II un III) būtu jāpiedāvā visu galvas smadzeņu apstarošanu (*WBRT*) ar vai bez stereotaktiskas radioķirurģijas palīdzības. Lai gan visu galvas smadzeņu apstarošana (*WBRT*) pēc ķirurģiskas ārstēšanas vai radioķirurģijas ievērojami samazina intrakraniālā recidīva risku un neiroloģiskas nāves iespējamību, taču tā neuzlabo funkcionālo neatkarību vai dzīvildzi (57). Taču, kā redzams no mūsu pētījuma datiem, mums bija salīdzinoši liels to pacientu skaits, kas atbilda *RPA* II un III klasei ($n = 30$), tomēr, neskatoties uz *RPA* rādītājiem, šajos gadījumos bija iespējama radikāla ķirurģiska palīdzība. Šis fakts būtu drīzāk izskaidrojams ar to, ka multiplu cerebrālu metastāžu pacienti

nonāca neiroķirurģu uzmanības lokā novēloti, jau pie daļēji dekompensēta neiroloģiskā stāvokļa un ar liela izmēra cerebrālām metastāzēm. Tas liek domāt, ka tuvākās nākotnes jautājums būtu savlaicīgs potenciālo cerebrālo metastāžu slimnieku skrīnings ar CT vai MR palīdzību, lai pēc iespējas agrīnākā etapā būtu iespējams sniegt adekvātu palīdzību un uzlabot šo pacientu prognozi.

Jāpiemin, ka *RPA* klasifikācija, lai arī tā tiek plaši pielietota klīniskajā praksē, ir izveidota, pamatojoties uz datiem, kas apkopoti pirms vairākiem desmitiem gadu. 2008. gadā *RPA* klasifikācija vispārējā onkoloģijā tika papildināta ar vairākiem citiem faktoriem un izveidota *GPA* (graded prognostic assessment) (135) klasifikācija. Tās pamatā ir *RPA* klasifikācija, kas tika papildināta ar vairākiem kritērijiem, kuri precīzāk ļautu noteikt pacienta iespējamo prognozi. 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 dissemināciju. *GPA* tiek novērtēts pacienta vecums, *KPS* rādītāji, ir ekstrakraniālas metastāzes vai to nav, kā arī metastāžu skaits (viena, divas, trīs un vairāk par trim). Turklāt pavisam nesen – 2010. gadā ir izstrādāta diagnozes-specifiska *GPA* klasifikācija (*DS-GPA*) (136), kas ļauj individualizēt paredzamās dzīvildzes prognozēšanu. Tas sadala šos faktorus, papildus ņemot vērā histoloģisko metastāzes diagnozi. Tā, piemēram, sīkšūnu un nesīkšūnu plaušu vēžu prognostiskie faktori ietver 4 faktorus, kamēr krūšu un gastrointestinālā vēža vienīgais būtiskais faktors ir *KPS*. 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. Šis jautājums pašreiz tiek analizēts un diskutēts starptautiskajās ārstu-onkologu apvienībās un *PVO* (*WHO*).

Galvas smadzeņu metastāžu klīniskā prognoze ir izteikti atšķirīga no pārējiem metastātiskiem procesiem (108). To nosaka gan audzēja patobioloģiskās īpatnības smadzenēs, gan arī fakts, ka audzēji ir lokalizēti norobežotā telpā – galvaskausa dobumā, kā arī hematoencefālās barjeras klātie, kas izteikti ierobežo ķīmijterapijas iespējas. Savukārt smadzeņu tūskas pieaugums staru terapijas laikā var būt risks smadzeņu ķīlēšanās procesam ar sekojošu pēkšņu pacientu nāvi. Jādomā, ka šo faktoru klātie arī tādos lielos ASV veiktos pētījumos kā *Sperduto et al.* (135) histoloģisko metastāžu formu nav izvirzījuši kā noteicošo. Polemisks ir arī jautājums par iespējamo prognozi pacientiem tādos gadījumos, kad nav zināms primārais vēža avots. Eiropā, kur tās valstu iedzīvotāju skaits salīdzinoši ir daudz mazāks nekā ASV, neiroķirurģi un neiroonkologi (*Soffieti* (130), *Weller* (149)) joprojām par prognostiski nozīmīgākiem faktoriem uzskata metastāžu skaitu un lielumu galvas smadzenēs.

To apliecina arī 2011.–2013. gados veiktie EORTC pētījumi. Tomēr, jādomā, ka, nākotnē apvienojot visu ES valstu pētījumus, pavērsīsies iespēja pilnveidot GPA sistēmu smadzeņu metastāžu ārstēšanas un prognozes attīstībai.

Nelielā skaitā lietartūras avotu ir pieejami dati, ka evakuēto cerebrālo metastāžu histoloģiskā materiāla ģenētiskās analīzes informācija var būt noderīga pēcoperācijas dzīvildzes prognozei (27; 83; 100). *TP53* ir tumoru supresijas gēns un mutācijas šajā gēnā noved pie audzēja supresijas spējas zaudēšanas. Mūsu pētījumā klīniski nozīmīgas *TP53* mutācijas tika konstatētas 11 no 40 pacientu evakuēto cerebrālo metastāžu histoloģisko materiālu ģenētiskajā analīzē. Lai arī pirmavotu histoloģiskais spektrs ir heterogēns un mazskaitlīgs, visbiežāk (3 gadījumi) *TP53* mutācijas tika konstatētas krūts vēža pacientu histoloģiskajos preparātos, kas saskan ar literatūrā pieejamajiem datiem par to, ka visbiežāk *TP53* mutācijas konstatējamas krūts vēža pacientiem (27). Pēc literatūras datiem ar biežāku kompleksu mutāciju skaitu un ar sliktāku prognozi dzīvildzei ir bazālo šūnu krūts vēzis (arī BRCA-1 dīgļšūnu tipa mutāciju nēsātājus) (27; 100).

Lai arī pacientu grupai ar pozitīvu *TP53* mutācijām netika novērota statistiski ticami īsāka pēcoperācijas dzīvildze, tomēr analizējot Kaplana-Meijera līkni tika novērots, ka, ka tiem pacientiem, kuriem ir mutācijas *TP53* gēnā, nāve iestājas ātrāk nekā tiem, kuriem *TP53* gēns ir bez klīniski nozīmīgām mutācijām.

Turpmāko pētījumu uzdevums būtu atsevišķu histoloģisko grupu skaitliskā sastāva palielināšana un primārā un metastātiskā histoloģiskā materiāla ģenētiskā materiāla savstarpēja analīze un salīdzināšana. *TP53* mutāciju esamība primārajā audzējā ļautu prognozēt iespējamu paaugstinātu cerebrālu metastāžu veidošanās risku un, iespējams, varētu apsvērt profilaktiskas kraniālas apstarošanas pielietošanu.

Pēdējos 20 gados kā viena no pamatmetodēm līdzās ķirurģiskai ārstēšanai un visu galvas smadzeņu apstarošanai (WBRT) ir izveidojusies radioķirurģija (109). Tomēr ķirurģiskai ārstēšanai joprojām ir ļoti būtiska loma to metastāžu ārstēšanā, kas komplicējas ar masas efektu vai arī gadījumos, kad mazāk invazīvas metodes nav devušas rezultātu (1). Smadzeņu metastāžu ķirurģiskas rezekcijas nozīme ir labi zināma. Plašu vai simptomātisku bojājumu gadījumos parasti palīdzēs ķirurģiskās operācijas dekompresīvā ietekme. Turklāt SRS īpatnību dēļ ir ierobežota iespēja ar tās palīdzību nodrošināt pietiekami lielas metastāzi kontrolējošas apstarojuma devas piegādi audzējiem, kas lielāki par 2 cm. Šādos apstākļos ķirurģiska operācija nodrošinās labāku lokālo kontroli bez radionekrozes riska. Tādēļ saskaņā ar vispārējo praksi attiecībā uz visām par 3 cm lielākām metastāzēm ķirurģiski pieejamos reģionos nopietni jāapsver ķirurģiskas rezekcijas iespējamība. Mūsu novērojumi un secinājumi apkopoti 4.1. tabulā.

Ķirurģiskas ārstēšanas priekšrocības un trūkumi

Priekšrocības	Trūkumi
Iegūst histoloģisko diagnozi	Invazīvi
Noņem masas efektu, jo īpaši gadījumos, kad ir dati par obstruktīvu hidrocefāliju vai viduslīnijas dislokāciju un nepieciešams ātrs ārstēšanas efekts	Nepieciešama hospitalizācija
Uzlabo lokālo kontroli, iespējama brahiterapija	Piemērots limitētam (1–6) metastāžu skaitam
Recidīva ārstēšanas iespējas	Infekcijas risks
Iespēja rezecēt lielus veidojumus	
Samazināta nepieciešamība pēc kortikosteroīdu lietošanas, salīdzinot ar SRS	

Stereotaktiskas radioķirurģijas pamatā ir vienas multiavotu koncentrētas augstas staru devas piegāde maza tilpuma mērķim (maksimāli 3–3,5 cm diametrā), lietojot vai nu Gamma nazi (ar multipliem kobalta avotiem) vai arī lineāro paātrinātāju (*Linac*), kam raksturīgs minimāls apkārtējo smadzeņu audu bojājums sakarā ar strauju staru devas gradientu. Jāpiebilst, ka ārstēšanas rezultāti neatšķiras, pielietojot Gamma nazi vai *Linac* sistēmu (2). Stereotaktiskā radioķirurģija nodrošina iespēju ārstēt kā pret staru terapiju jūtīgas, tā arī pret staru terapiju rezistentas cerebrālas metastāzes praktiski jebkurā lokalizācijā (126). Pētījumos aprakstītā šo iekārtu precizitāte ir 1 mm robežās (1). Pacienti ar diagnosticētām cerebrālām metastāzēm neiroloģisko simptomu samazināšanās un lokāla metastāzes kontrole (definēta kā metastāzes samazināšanās vai augšanas apstāšanās) 80–90% gadījumu 1 gadu pēc veiktās ārstēšanas un 6–12 mēnešu vidējā dzīvildze ir publicēta pieejamo pētījumu datos (131; 148). Pret staru terapiju nejūtīgas cerebrālas metastāzes ir, piemēram, melanoma un nieru šūnu karcinoma, turpretī gastrointestinālā trakta audzēju metastāzes, kā pret staru terapiju jutīgas metastāzes, ir jutīgas pret SRS.

Pētījumu dati liecina, ka stereotaktiskas radioķirurģijas pielietošana, lai gan ir mazāk invazīva un ar līdzīgiem perioperatīvās mortalitātes datiem, tomēr tai ir zemāka lokālu slimības kontrole, nekā ķirurģiskai terapijai (1; 9); taču ārstēšanas rezultāti neatšķiras, lietojot stereotaktisku radioķirurģiju vai ķirurģisku ārstēšanu kopā ar visu galvas smadzeņu apstarošanu (*WBRT*) (72). Stereotaktiska radioķirurģija būtu indicēta gadījumos ar metastāzi 3 cm diametrā vai mazāku par to, bez masas efekta un ar zināmu pamatslimību; tā var tikt lietota arī kā papildterapija. Tās būtiskākie trūkumi ir: nepieciešamība ilgstoši lietot steroīdus un radionekroze ar diagnostisku un terapeitisku dilemmu tālākā pacienta novērošanas un ārstēšanas periodā.

Kā „zelta standarts” stereotaktiskas radioķirurģiskas ārstēšanas nodrošināšanai jau ilgstoši tiek izmantota invazīva rigīda galvas fiksācija stereotaktiskajā rāmī, taču, raugoties no pacienta viedokļa, tas saistāms ar paaugstinātu diskomfortu un neērtībām. Raugoties no praktiskā viedokļa, to faktiski nav iespējams izmantot frakcionētas radioķirurģijas veikšanā, pacientam vairākas dienas esot fiksētam stereotakses rāmī. Stereotaktiskā rāmja uzstādīšana notiek, lietojot tikai lokālu anestēziju un pacientam atrodoties nomodā. Tā ir saistāma ar lokālas hemorāģijas un infekcijas riskiem, un pirms procedūras nepieciešama premedikācija. Pacientiem, kam uzstādīta stereotaktiskā rāmja sistēma, nepieciešama īpaša uzmanība un aprūpe. Literatūrā ir aprakstīti gadījumi, kad bija novērota stereotaktiskā rāmja dislokācija ar sekojošām neprecizitātēm pielietotajā ārstēšanā (91). Ņemot vērā to, ka pieaug to pacientu skaits, kam tiek pielietota stereotaktiskā radioķirurģija, nepieciešams uzlabot pacientu komfortu un ārstēšanas efektivitāti. Kā risinājums tam tiek piedāvāta bezrāmja stereotaktiskā radioķirurģija. *Novalis* bezrāmja, attēlavadītā stereotaktiskās radioķirurģijas sistēma pieejama RAKUS no 2010. gada. Manipulāciju laikā pacienta imobilizācija tiek panākta ar īpaši pacientam izveidotas maskas palīdzību. Kopš *Novalis* sistēmas uzstādīšanas Latvijā ir uzkrāta sākotnējā radioķirurģiskās cerebrālu metastāžu terapijas pieredze. Tuvākās nākotnes jautājums būtu kooperācijas uzlabošana starp neiroķirurgiem un staru terapeitiem, lai cerebrālu metastāžu slimniekiem varētu sniegt adekvātu kombinētu ārstēšanu. Pasaules literatūras dati liecina, ka bezrāmja stereotaktiskā radioķirurģija strauji attīstās, ārstēšanas rezultāti ir pielīdzināmi stereotaktiskās radioķirurģijas rezultātiem (51; 64; 150), un pieaug tās pielietošana klīniskajā praksē. Būtiski ir pieminēt, ka arī maza izmēra metastāžu gadījumā, kur īpaši svarīga ir precizitāte, rezultātiem ir augsts metastāžu progresu kontroles procents (19).

Bezrāmja attēlavadītā stereotaktiska radioķirurģija sakarā ar fiksācijas sistēmas tehnisko risinājumu ļauj klīniskajā praksē pielietot frakcionētu stereotaktisku radioķirurģiju (*FSRS*), kam ir zināmas priekšrocības, salīdzinot ar stereotaktisku radioķirurģiju, kas veikta viena staru terapijas sesans ietvaros. Frakcionēšanas shēma tiek pielāgota konkrētā pacienta vajadzībām. Tā varētu būt apsverama kā papildterapija pēc iepriekš veiktas *WBRT*, *SRS* vai parciālas galvas smadzeņu apstarošanas, pasliktinoties pacienta neiroloģiskajai simptomātikai, un pacientiem, kuri dažādu iemeslu dēļ nepanes atkārtotu *SRS* pielietošanu, vai gadījumos, kad metastāze anatomiskas lokalizācijas dēļ ir ķirurģiski nerasniedzama, bet tās diametrs ir lielāks par 4 cm (115). Mūsu pētījumā 4 pacienti saņēma *FSRS* kā papildterapiju pēc *WBRT* 15–35 Gy 3–5 frakciju veidā. Tādējādi iegūti salīdzinoši labi šo pacientu dzīvildzes rādītāji (18,04 mēneši), taču nelielais pacientu skaits nav pamatojums būtisku secinājumu izdarīšanai. Tomēr, jāpatur prātā, ka *FSRS* pielietošana saistāma ar teorētisku risku neirokognitīvās

disfunkcijas attīstībai. Pašreiz literatūrā ir ļoti limitēti dati par šo papildterapijas veidu, tāpēc nepieciešami tālāki pētījumi.

Pēdējo gadu laikā joprojām turpina paplašinās indikācijas radioķirurģiskai galvas smadzeņu metastāžu ārstēšanai. Pašlaik radioķirurģijas pielietošanas indikācijas ir šādas: 1) papildterapija pēc WBRT pacientiem, kam smadzenēs ir mazāk par piecām metastāzēm; 2) monoterapija, lai izvairītos no WBRT kaitīgās ietekmes uz kognitīvo funkciju pacientiem, kam galvas smadzenēs ir mazāk par piecām metastāzēm; 3) paliatīva terapija pēc nesekmīgas iepriekš veiktas WBRT; 4) pret apstarošanu rezistentas metastāzes galvas smadzenēs (piemēram, nieru šūnu karcinomas, melanomas vai sarkomu gadījumos) un 5) papildterapija pēc tam, kad rezecētas pret apstarošanu rezistentas metastāzes smadzenēs (piemēram, nieru šūnu karcinomas, melanomas vai sarkomu gadījumos).

Divu randomizētu pētījumu publicētie rezultāti ir parādījuši, ka radioķirurģijas kā vienīgās ārstēšanas metodes pielietojums pacientiem, kuriem mazāk par 4 cerebrālām metastāzēm nesaīsina kopējo dzīvildzi un uzlabo neirokognitīvos iznākumus (4; 14). Šie dati ir nedaudz pretrunīgi, ņemot vērā iepriekš pausto dogmu, ka attālināta vai lokāla terapeitiska neveiksme smadzenēs ir viena no galvenajiem faktoriem, kas šajā pacientu populācijā izraisa neirokognitīvo funkciju pasliktināšanos. Vēlīnas lokālas komplikācijas biežāk tiek novērotas pacientiem, kuriem radioķirurģija tiek veikta kā monoterapija, nevis pacientiem, kuriem papildus WBRT tiek veikta radioķirurģija (4).

Iespējams, ka viena no vissvarīgākajām SRS indikācijām ir papildterapija pēc nesekmīgas WBRT. Vairākos retrospektīvos pētījumos ir dokumentēts, ka pēc neveiksmīgas WBRT papildus radioķirurģijas pielietošana pagarina dzīvildzi līdz astoņiem mēnešiem. *Chao et al.* (18) ir konstatējis, ka pacientiem ar smadzeņu metastāzēm, kuriem pēc WBRT ir bijuši recidīvi un kuri papildus ir saņēmuši SRS, pēc tās ir bijusi laba lokālā kontrole un dzīvildze. Pacientiem, kam līdz terapeitiskai neveiksmei pēc WBRT ir pagājis ilgāks laiks, pēc SRS bija ievērojami labāka dzīvildze. Divos citos plašos retrospektīvos pētījumos ir novērots, ka SRS kā papildterapijas veids pēc pirmās SRS izmantošanas pacientiem, kam ir ne vairāk par četrām metastāzēm, var nodrošināt izcilu lokālu audzēja kontroli (20; 59).

SRS ir arī plaši izmantota sākotnējai, pret staru terapiju rezistentu smadzeņu metastāžu ārstēšanai, piemēram, nieru šūnu karcinomas, melanomas un sarkomu gadījumos. Pētnieki MD *Anderson* vadībā ir publicējuši pamatpētījumu rezultātus, kas pierāda suboptimālus iznākumus, WBRT monoterapijas veidā izmantojot šādu pret staru terapiju rezistentu audzēju ārstēšanai. Šie rezultāti parāda, ka pacientiem ar nieru šūnu karcinomu, kuriem WBRT ir veikta monoterapijas veidā, neiroloģiskas nāves gadījumu

sastopamība ir līdz 76% (152). No otras puses, vairākos pētījumos ir aprakstīta liela ilgstošas lokālas kontroles sastopamība un daudz mazāka neiroloģiskas nāves sastopamība daudziem radioķirurģiski ārstētiem pacientiem (128). *Clarke et al.* (21) ir pētījis iznākumus ar stereotaksiskas radioķirurģijas palīdzību ārstētiem pacientiem, kam ir viena smadzeņu metastāze ar histoloģiskajiem parametriem, kuri liecina par rezistenci pret apstarošanu (nieru šūnu karcinomas un melanomas gadījumos). Pamatojoties uz mazo retrospektīvo pētījumu rezultātu apjomu, autori ir secinājuši, ka SRS ir droša un izpildāma terapijas stratēģija pacientiem ar ierobežotu un pret apstarošanu rezistentu smadzeņu metastāžu skaitu. Tiem dažiem pacientiem, kas saņēma WBRT, netika novērotas nozīmīgs bezrecidīva periods un kopējās dzīvildzes pagarināšanās.

Lai arī pašreizējie, uz pierādījumiem balstītie (*evidence-based*), dati ir par SRS pielietojumu pacientiem ar 1–4 cerebrālām metastāzēm, taču arvien biežāk izskan ziņojumi par SRS pielietojuma iespējām pacientiem ar 5 un vairāk cerebrālām metastāzēm. Tā *Yamamoto et al.* (153) 2013. gadā publicētā retrospektīvā pētījuma autori secina, ka pieaugošs metastāžu skaits ir nelabvēlīgs prognostisks faktors attiecībā uz ilgāku dzīvildzi. Salīdzinot vidējās dzīvildzes rādītājus pēc veiktās SRS ārstēšanas pacientu grupai ar 1–4 metastāzēm un 5 un vairāk metastāzēm, bija novērota 0,9 mēnešu dzīvildzes starpība. Abām grupām salīdzinoši bija līdzīgi rezultāti attiecībā uz neiroloģiskas nāves iespējamību, lokālu recidīvu, atkārtotu SRS, laba neiroloģiskā statusa saglabāšanu un SRS ārstēšanas saistītām komplikācijām. Autori secina, ka nepieciešams veikt randomizētu pētījumu iegūto rezultātu apstiprināšanai. Arī pēc mūsu pētījuma datiem 2 no 16 pacienti bija > 4 galvas smadzeņu metastāzēm, un šajos gadījumos tika sekmīgi pielietota SRS, kas bija bez komplikācijām un ar pozitīvu rezultātu.

Jāpiebilst, ka neskatoties uz daudzām pozitīvām radioķirurģijas priekšrocībām, SRS pielietošana ir saistīta ar zināmiem riskiem, kā, piemēram, staru terapijas radītu radionekrozi. *Petrovich et al.* (98) ziņoja par 4,7% pacientu, kuriem bija nepieciešama simptomātiska radioķirurģijas radīta bojājuma rezekcija pēc veiktas SRS metastāžu ārstēšanas. *Brown et al.* (12) ziņoja par 5% staru terapijas nekrozi, 2% – leikencefalopātiju un 12% – peritumorālu tūsku pēc veiktas SRS metastāžu ārstēšanas. Būtiski ir diferencēt staru nekrozi no metastāzes recidīva, un to var veikt ar pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) vai magnētiskās rezonanses spektroskopijas palīdzību. Tā kā šie izmeklējumi nav pieejami, diagnozi var apstiprināt histoloģiska izmeklēšana, kā tas bija mūsu pētījuma gadījumā, kad 1 pacientam no 16 (6,25%) ar aizdomām par melanomas recidīvu histoloģiski tika apstiprināta lokāla, simptomātiska radionekrozes zona.

Radiķķirurģiskas ārstēšanas priekšrocības un trūkumi

Priekšrocības	Trūkumi
Minimāli invazīvi	Nav histoloģiskas diagnozes
Nav nepieciešama hospitalizācija	Pielietojams maza izmēra metastāzēm (< 3 cm)
Recidīva ārstēšanas iespējas	Līmitētām (1–5) metastāžu skaitam
Ķirurģiski nerasniedzamu mts ārstēšana	Lielāks laiks masas efekta mazināšanai
Izmaksu priekšrocības?	

Joprojām ļoti polemisks ir jautājums par *WBRT* pēc vienas vai vairāku metastāžu totālas ķirurģiskas evakuācijas vai radioķirurģiskas ārstēšanas. No vienas puses, lietojot *WBRT*, pastāv ilgstošs neirotoksicitātes risks, bet, no otras puses, ieguvumi samazina metastāžu lokālas un distantas progresijas iespējamību. 2011. gadā tika publicēti *EORTC* (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) III fāzes randomizēta pētījuma rezultāti (57); tajā tika iekļauti pacienti ar līmitētu cerebrālu metastāžu skaitu (1–3), ar rezecētu vai radioķirurģiski ārstētu ar stabilu pamatslimību vai asimptomātisku primāro audzēju, un pacienti, kuri tika randomizēti vai nu plašai staru papildterapijai (30 Gy/10 frakcijās) vai nu novērošanai. Rezultāti, kuri tika iegūti no pētījuma datiem bija – *WBRT* papildterapijas veidā pievienošana palīdz samazināt intrakraniālu metastāzes recidīvu lokāli no 60% uz mazāk par 30% gadījumu, kā arī neiroloģisku nāvi, bet nepagarina funkcionālas neatkarības periodu un dzīvildzi. Līdzīgi rezultāti un secinājumi ir iegūti arī citos pētījumos (132). No pētījuma rezultātiem autori secina, ka pacientiem ar līmitētu metastāžu skaitu (1–3) pēc veiktās ķirurģiskās vai radioķirurģiskās ārstēšanas plašu staru terapiju varētu atlikt, pacientu kontrolējot dinamikā ar MR izmeklējumu palīdzību.

WBRT pašreizējā pieeja ir meklēt iespējamās risinājumus un inovācijas, kas var uzlabot intrakraniālas slimības kontroli, samazināt neiroloģisku un neirokognitīvu komplikāciju riskus. Neirokognitīvā bojājuma iemesls pēc visu galvas smadzeņu apstarošanas ir izskaidrojams ar staru terapijas inducētu *hippocampus* bojājumu. Pētījumu dati liecina, ka eksperimentālos apstākļos pat relatīvi maza staru deva (< 2 Gy) rada būtiskus īslaicīgus atmiņas bojājumus sakarā ar *hippocampus* bojājumu, kas uzskatāms par avotu cilmes šūnām, kas ir iesaistītas neiroreģenerācijas procesā (38; 74). Ja *hippocampus* rajons saņemtu mazāku staru devu, tas varētu izraisīt recidīva incidences pieauguma šā rajona robežās, taču pētījuma datus (38) tika konstatēts, ka metastāžu prevalence *hippocampus* un no tā 5 mm robežās ir 3,3%, kas nozīmē to, ka mazākas starojuma devas pievade *hippocampus* rajonam varētu būt attaisnojama taktika. Jaunākās *LINAC* sistēmas nodrošina plašas staru terapijas iespēju, pasargājot *hippocampus* rajonu (39).

Ķīmijterapijai ir būtiska loma sistēmiskās saslimšanas kontrolē, un parasti tā nebūtu indicēta kā primāra terapija cerebrālu metastāžu gadījumā (133). Pieejamie randomizētie dati ir limitēti un ar mazu pacientu skaitu. Ir bijuši mēģinājumi pielietot lokālu ķīmijterapiju ar *Gliadel Wafer* metastāzes rezekcijas dobumā un sekojošu visu galvas smadzeņu apstarošanu (*WBRT*) ar labiem lokālas kontroles rādītājiem, taču ar 33% un 25% dzīvildzes rādītājiem attiecīgi pirmajā un otrajā gadā (30). Arī mūsu pētījumā pacientu skaits, kas saņēma kombinētu terapiju ar *CCNU*, bija neliels ($n = 5$), un, lai arī ķīmijterapijas panesamība bija laba, dzīvildzes rādītājs bija 6,42 mēneši. *CCNU* izvēlējamies kā medikamentu, kas brīvi cirkulē caur hematoencefālo barjeru. Mūsu nelielais novērojumu skaits pacientiem, kuru kompleksas terapijas protokolā tika iekļauta arī ķīmijterapija, nedod statistiski ticamus pierādījumus ķīmijterapijas racionāla pielietojuma apstiprinājumam. Pētījuma rezultāti tomēr pierāda viegli pielietojama un salīdzinoši maztoksiska ķīmijterapijas līdzekļa *CCNU* spēju kaut nedaudz pagarināt dzīvildzi pacientiem ar multiplām cerebrālām metastāzēm, nemazinot dzīves kvalitāti pēdējā slimības posmā.

Promocijas darba pētījumā izdevās apkopot pašreiz Latvijā pieejamo jaunāko ārstēšanas metožu pielietošanas rezultātus pacientiem ar divām un vairāk cerebrālām metastāzēm. Mērķtiecīga kompleksa terapija pagarina pacientu dzīvildzi, jautājums par dzīves kvalitāti būtu tālāko pētījumu uzdevums. Apstiprinājumu guva darbam izvirzītā hipotēze, ka ķirurģiskas terapijas pielietošana vairāku cerebrālu metastāžu ārstēšanai nav saistāma ar paaugstinātu pēcooperācijas saslimstību un mortalitāti/mirstību. Lai arī pētījuma laikā tieši netika salīdzināta *SRS* ar *WBRT*, uzskatāmas ir iespējas, ko sniedz *SRS* pielietošana cerebrālu metastāžu terapijā.

Noslēgumā jāpiemin, ka sakarā ar daudziem uzlabojumiem un inovācijām turpina uzlaboties galvas smadzeņu metastāžu ārstēšanas rezultāti. Gan ķirurģiska operācija, gan radioķirurģija, gan pie noteiktiem kritērijiem *WBRT* un ķīmijterapija nodrošina plašas ārstēšanas iespējas divu un vairāku cerebrālu metastāžu kompleksai terapijai. Ir nepieciešami turpmāki prospektīvi pētījumi, lai turpinātu noskaidrot faktoru kopumu, kas var palīdzēt mērķtiecīgi novirzīt konkrētu pacientu atbilstoša terapijas veida saņemšanai.

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 daļējas smadzeņu metastāžu evakuācijas gadījumā dod nelielu dzīvildzes pagarinājumu salīdzinājumā ar daļēju, 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. Pacientiem ar divām līdz trīs 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, divas vai vairāk galvas smadzeņu metastāžu gadījumos.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Al-Shamy G., Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *Journal of Neuro-Oncology*, 2009; 92(3): 275–282.
2. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W., et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet*, 2004; 363(9422): 1665–1672.
3. Antonadou D., Paraskevaidis M., Sarris G., et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol*, 2002; 20(17): 3644–3650.
4. Aoyama H., Shirato H., Tago M., et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295(21): 2483–2491.
5. Arbit E., Wronski M., Burt M., Galicich J.H. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 1995; 76: 765–773.
6. Bafaloukos D., Tsoutsos D., Fountzilas G., et al. The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Res*, 2004; 14: 289–294.
7. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 2865–2872.
8. Bartelt S., Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol*, 2003; 64: 249–253.
9. Bindal A.K., Bindal R.K., Hess K.R., et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*, 1996; 84: 748–754.
10. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*, 1993; 79: 210–216.
11. Breneman J.C., Warnick R.E., Albright R.E.Jr., Kukiatinant N., Shaw J., Armin D., Tew J.M.Jr. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: Results of a single institution series. *Cancer*, 1997; 79: 551–557.
12. Brown P.D., Brown C.A., Pollock B.E., et al. Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery*, 2002; 51: 656–665.
13. Cerebrālo metastāžu incidence Latvijā 2011. gadā uz 100 000 iedzīvotāju. www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/; 03.2012.
14. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K.R., et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2009; 10(11): 1037–1044.
15. 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.
16. Chao J.H., Phillips R., Nickson J.J. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*, 1954; 7: 682–689.
17. Chao S.T., Barnett G.H., Liu S.W. et al. Five-year survivors of brain metastases: a single-institution report of 32 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006; 66(3): 801–809.
18. Chao S.T., Barnett G.H., Vogelbaum M.A. et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer*, 2008; 113(8): 2198–2204.
19. Chen J., Bugoci D., Girvigian M., et al. Control of brain metastases using frameless image-guided radiosurgery. *Neurosurg Focus*, 2009; 27: 1–7.
20. Chitapanarux I., Goss B., Vongtama R., et al. Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 2003; 61(2): 143–149.
21. Clarke J.W., Register S., McGregor J.M., et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy for patients with a single radioresistant brain metastasis. *American Journal of Clinical Oncology*, 2010; 33(1): 70–74.

22. Colvin D.M.. Alkylating agents and platinum antitumor compounds, in Kufe D.W., Pollock R.E., Weichselbaum R.R., Bast R.C. Jr., Gansler T.S., Holland J.F., Frei E. III (eds). *Cancer Medicine*. Hamilton, BC Decker, Inc., 2003, pp 648–669.
23. Cushing H. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical – mortality percentages pertaining thereto. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1932, 105 pp.
24. Darayanani D., Plukker J.T., de Jong M.A., et al. Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res*, 2005; 15: 119–124.
25. Datta R., Jawahar A., Ampil F.L., et al. Survival in relation to radiotherapeutic modality for brain metastasis: whole brain irradiation vs. gamma knife radiosurgery. *American Journal of Clinical Oncology*, 2004; 27(4): 420–424.
26. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*, 1988; 45: 741–744.
27. Ding L., Ellis MJ., Li S., et al. Genome remodeling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature*, 2010; 464: 999–1015.
28. 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.
29. Dziadziuszko R., Ardizzoni A., Postmus P.E., et al. Temozolomide in patients with advanced non-small cell lung cancer with and without brain metastases: A phase II study of the EORTC Lung Cancer Group (08965). *Eur J Cancer*, 2003; 39: 1271–1276.
30. Ewend M.G., Brem S., Gilbert M. et al. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. *Clinical Cancer Research*, 2007; 13(12): 3637–3641.
31. Ewend M.G., Elbabaa S., Carey L.A. Current Treatment Paradigms for the Management of Patients with Brain Metastases. *Neurosurgery*, 2005; 57(5) Supplement: 24–77.
32. Ewend M.G., Morris D.E., Carey L.A., et al. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008; 6: 505–514.
33. Frazier J.L., Michael L., Weingart J.D. Surgical management of intracranial metastases; in Kleinberg LR(ed): *Brain Metastasis: A Multidisciplinary Approach*. New York, Demos Medical Publishing, 2008, pp 77–106.
34. Friedman W.A. Linear accelerator radiosurgery. *Clin Neurosurg*, 1992; 38: 445–471.
35. Gaspar L.E., Mehta M.P., Patchell R.A., et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010; 96: 17–32.
36. 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.
37. Gavrilovic T., Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 2005; 75(1): 5–14.
38. Ghia A., Tome W.A., Thomas S., et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68: 971–977.
39. Gondi V., Tolkanahalli R., Mehta M.P., et al. Hippocampal-sparing whole brain radiotherapy: a „how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 78: 1244–1252.
40. Goummundsson K.R. A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954-1963. *Acta Neurol Scand*, 1970; 46: 538–552.
41. Grant F.C. Concerning intracranial malignant metastases: their frequency and the value of surgery in their treatment. *Ann Surg*, 1926; 84: 635–646.
42. Guerrieri M., Wong K., Ryan G., et al. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 2004; 46(1): 107–111.
43. Haar F., Patterson R.H. Jr. Surgical treatment for metastatic intracranial neoplasm. *Cancer*, 1972; 30: 1241–1245.

44. Hazuka M.B., Burleson W.D., Stroud D.N., et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 369–373.
45. Hutter A., Schweteye K.E., Bierhals A.J., McKinstry R.C. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am*, 2003; 13: 237–250.
46. Hwang S.W., Abozed M.M., Hale A., et al. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *Journal of Neuro-Oncology*, 2010; 98(1): 77–82.
47. 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.
48. Jensen C.A., Chan M.D., McCoy T.P., et al. Cavity-directed radiosurgery as adjuvant therapy after resection of a brain metastasis: clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 2011; 114(6): 1585–1591.
49. Johnson J.D., Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am*, 1996; 7: 337–344.
50. Joseph J., Adler J.R., Cox R.S., Hancock S.L. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: The influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 1085–1092.
51. Kamath R., Ryken T.C., Meeks S.L., et al. Initial experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 61: 1467–1472.
52. Karlovits B.J., Quigley M.R., Karlovits S.M., et al. Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy. *Neurosurgical Focus*, 2009; 27(6): E7 pages.
53. Kaye A.H., Edward R.L. Jr. *Brain tumors*, 2001, Churchill&Livingstone, pp 1004.
54. Khayat D., Giroux B., Berille J., et al. Muphoran and radiotherapy. *Cancer Invest*, 1994; 12: 414–420.
55. Kim D.Y., Lee K.W., Yun T., et al. Efficacy of platinum-based chemotherapy after cranial radiation in patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 2005; 14(1): 207–211.
56. Kocher M., Maarouf M., Bendel M., et al. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases: a survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2004; 180(5): 263–267.
57. 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.
58. Komosinska K., Kepka L., Niwinska A., et al. Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. *Acta Oncologica*, 2010; 44(3): 382–388.
59. Kondziolka D., Kano H., Harrison G.L., et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *Journal of Neurosurgery*, 2011; 114(3): 792–800.
60. Kondziolka D., Martin J.J., Flickinger J.C., et al. Longterm survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Cancer*, 2005; 104(12): 2784–2791.
61. Kondziolka D., Niranjan A., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: The patients' perspective regarding complications. *Am J Clin Oncol*, 2005; 28: 173–179.
62. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D., Kassam A., Flickinger J.C. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1999; 45(2): 427–434.
63. Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J., Eijkenboom W.M., Hanssens P.E., Schmitz P.I. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: A review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 795–803.
64. Lamba M., Breneman J.C., Warnick R.E. Evaluation of image-guided positioning for frameless intracranial radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 74: 913–919.
65. Lang E.F., Slater J. Metastatic brain tumors: Results of surgical and nonsurgical treatment. *Surg Clin N Am*, 1964; 44: 865–872.

66. Lassman A.B., DeAngelis L.M. Brain metastases. *Neurol Clin*, 2003; 21: 1–23.
67. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*, 1951; 102: 316–319.
68. Lesser G.J. Chemotherapy of cerebral metastases from solid tumors. *Neurosurg Clin N Am*, 1996; 7: 527–536.
69. Lee Y.K., Park N.H., Kim W.J., et al. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2008; 108: 505–509.
70. Li B., Yu J., Suntharalingam M., et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *International Journal of Cancer*, 2000; 90(1): 37–45.
71. Li G.W., Guo Y., Zhang X., et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2002; 78(2): 70–83.
72. Linskey M.E., Andrews D.W., Asher A.L., et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence – based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*, 2010; 96(1): 45–68.
73. Madajewicz S., Karakousis C., West C.R., Caracandas J., Avellanosa A.M. Malignant melanoma brain metastases: review of Roswell Park Memorial Institute experience. *Cancer*, 1984; 53: 2550–2552.
74. Madsen T.M., Kristjansen P.E., Bolwig T.G., Wortwein G. Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience*, 2003; 119: 635–642.
75. Markesbery W.R., Brooks W.H., Gupta G.D., Young A.B. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol*, 1978; 35: 754–756.
76. 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.
77. Mintz A.H., Kestle J., Rathbone M.P., et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*, 1996; 78(7): 1470–1476.
78. Mornex F., Thomas L., Mohr P., et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*, 2003; 13(1): 97–103.
79. Moscetti L., Nelli F., Felici A., et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer*, 2007; 109(2): 274–281.
80. Muacevic A., Kreth F.W., Horstmann G.A. et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *Journal of Neurosurgery*, 1999; 91(1): 35–43.
81. Nieder C., Andratschke N., Grosu A.L., Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol*, 2003; 179: 16–20.
82. Nieder C., Leicht A., Motaref B., Nestle U., Niewald M., Schnabel K. Late radiation toxicity after whole-brain radiotherapy: the influence of antiepileptic drugs. *American Journal of Clinical Oncology*, 1999; 22(6): 573–579.
83. 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.
84. Nishizaki T., Saito K., Jimi Y., et al. The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors. *Minim Invasive Neurosurg*, 2006; 49: 203–209.
85. Noel G., Medioni J., Valery C.A., et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer*, 2003; 41(3): 333–343.
86. Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H., Hall W.A. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*, 1996; 78: 1781–1788.
87. Oldberg E. Surgical considerations of carcinomatous metastases of the brain. *JAMA*, 1933; 101: 1458–1462.
88. Olivier M., Langerod A., Carrieri P., et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2006; 12: 1157–1167.

89. O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J., Pollock B.E., Ballman K.V., O'Fallon J.R. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2003; 55(5): 1169–1176.
90. Order S.E., Hellman S., Von Essen C.F., Kligerman M.M. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. *Radiology*, 1968; 91: 149–153.
91. Otto K., Fallone B.G. Frame slippage verification in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 41: 199–205.
92. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R., et al. Reevaluation of surgery for treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005; 56(5): 1021–1034.
93. Patel A.J., Suki D., Hatiboglu M.A., et al. Factors influencing the risk of local recurrence following resection of a single brain metastasis. *Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting*. 2008, abstract 872.
94. Patchell R.A. Metastatic brain tumors. *Neurol Clin*, 1995; 13: 915–925.
95. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W., Dempsey R.J., Maruyama Y., Kryscio R.J., Markesbery W.R., Macdonald J.S., Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med*, 1990; 322: 494–500.
96. Peereboom D.M. Chemotherapy in Brain Metastases. *Neurosurgery*, 2005; 57(5) Supplement: 54–65.
97. Peirce C.B., Bouchard J. Role of radiation therapy in the control of malignant neoplasms of the brain and brain stem. *Radiology*, 1950; 55: 337–343.
98. Petrovich Z., Yu C., Giannotta S.L., et al. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*, 2002; 97: 499–506.
99. Percy A.K., Elveback L.R., Okazaki H., Kurland L.T. Neoplasms of the central nervous system: epidemiologic considerations. *Neurology*, 1972; 22: 40–48.
100. Pharoah P.D., Day N.E., Caudas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 1999; 80: 1968–1973.
101. Pickren J.W., Lopez G., Tsukada Y., et al. Brain metastases: an autopsy study. *Cancer Treat Symp*, 1983; 2: 295–313.
102. Pieper D.R., Hess K.R., Sawaya R.E. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 1997; 4: 481–490.
103. Pollock B.E., Brown P.D., Foote R.L., Stafford S.L., Schomberg P.J. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol*, 2003; 61: 73–80.
104. Polyzoidis K.S., Miliaras G., Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev*, 2005; 31: 247–255.
105. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*, 1978; 19: 579–592.
106. Postmus P.E., Haaxma-Reiche H., Smit E.F., et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy – a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 2000; 18(19): 3400–3408.
107. Preusser M. Biology in prevention and treatment of brain metastases. *EORTC-EANO-ESMO Conference 2013*, 23–24.
108. Rades D., Haatanen T., Schild S.E., et al. Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer*, 2007; 110(6): 1345–1350.
109. Rades D., Pluemer A., Veninga T., et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer*, 2007; 110(10): 2285–2292.
110. Ransohoff J. Surgical management of metastatic tumors. *Semin Oncol*, 1975; 2: 21–27.
111. Richards P., McKissock W. Intracranial metastases. *Br Med J*, 1963; 5322: 15–18.
112. Saconn P.A., Shaw E.G., Chan M.D. et al. Use of 3.0-T MRI for stereotactic radiosurgery planning for treatment of brain metastases: a single-institution retrospective review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010; 78(4): 1142–1146.
113. Saitoh Y., Fujisawa T., Shiba M., Yoshida S., Sekine Y., Baba M., Iizasa T., Kubota M. Prognostic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 1999; 24: 99–106.

114. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg*, 1998; 88: 11–20.
115. Sanghera P, Lightstone A.W., Hyde D.E. et al. Case report: fractionated helical tomotherapy as an alternative to radiosurgery in patients unwilling to undergo additional radiosurgery for recurrent brain metastases. *Br J Radiol*, 2010; 83: e25.
116. Sanghavi S.N., Miranpuri S.S., Chappell R., et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001; 51(2): 426–434.
117. Sawaya R., Bindal R.K. Metastatic brain tumors. In Kaye A.H., Laws E.(eds). *Brain Tumors*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995: 923–946.
118. Sawaya R., Hammoud M., Schoppa D., et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for the treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*, 1998; 42: 1044–1056.
119. Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*, 1984; 2:187–193.
120. Schlegel U., et al. p 53 gene mutations in primary lung tumors are conserved in brain metastases. *J Neurooncol*, 1992; 14: 93–100.
121. Schoggl A., Kitz K., Reddy M., et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochirurgica*, 2000; 142(6): 621–626.
122. Short S. Do new radiotherapy Technologies improve the management of brain metastases? EORTC-EANO Conference 2011, 114–120
123. Shouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A., et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*, 2002; 94: 2698–2705.
124. Schultz C.J., Mueller W.M. Modified linear accelerator radiosurgery: principles and techniques, in Germano IM(ed): *LINAC and Gamma Knife Radiosurgery*. Meadowbrook, IL: American Association of Neurological Surgeons, 1999: 19–30.
125. Serizawa T., Iuchi T., Ono J. et al. Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole – brain radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*, 2000; 93, Supplement 3: 32–36.
126. Sheehan J., Niranjan A., Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. The expanding role of neurosurgeons in the management of brain metastases. *Surgical Neurology*, 2004; 62(1): 32–40.
127. Shinoura N., Yamada R., Okamoto K., Nakamura O., and Shitara. Local recurrence of metastatic brain tumor after stereotactic radiosurgery or surgery plus radiation. *Journal of Neuro-Oncology*, 2002; 60(1): 71–77.
128. Shuto T., Inomori S., Fujino H., Nagano H. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *Journal of Neurosurgery*, 2006; 105(4): 555–560.
129. Skibber J.M., Soong S.J., Austin L., Balch C.M., Sawaya R.E. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*, 1996; 3: 118–123.
130. Soffietti R et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of EFNS Task Force. *European Handbook of Neurological Management*. Vol. 1. 2nd edition. Edited by N.E.Gilhus, M.P.Barnes and M.Brainin. 2011. Blackwell Publishing.
131. Soffietti R., Costanza A., Laguzzi E., et al. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, 2005; 75: 31–42.
132. Soffietti R., Ruda R., Mutani R. Management of brain metastases. *Journal of Neurology*, 2002; 249(10): 1357–1369.
133. Soffietti R., Ruda R., Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Current Opinion in Oncology*, 2008; 20(6): 676–684.
134. Soffietti 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.
135. 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.
136. 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.

137. Stark A.M., Tscheslog H., Buhl R., et al. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurgical Review*, 2005; 28(2): 115–119.
138. Stortebecker T.P. Metastatic tumors of the brain from a neurosurgical point of view: a follow-up study of 158 cases. *J Neurosurg*, 1954; 11: 84–111.
139. Suh J.H. Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastasis. *N Eng J Med*, 2010; 362: 1119–1127.
140. Suki D., Abouassi H., Patel A.J., et al. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *Journal of Neurosurgery*, 2008; 108(2): 248–257.
141. Tan T.C., Black P.McL. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes. *Neurosurgery*, 2003; 53: 82–90.
142. Tsao M.N., Lloyd N., Wong R., et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006; 3: p.CD003869.
143. Ushio Y., Arita N., Hayakawa T., et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery*, 1991; 28(2): 201–205.
144. Varlotto J.M., Flickinger J.C., Niranjan A., Bhatnagar A.K., Kondziolka D., Lunsford L.D. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 57: 452–464.
145. Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M., et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*, 1993; 33: 583–590.
146. Verger E., Gil M., Yaya R., et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 61(1): 185–191.
147. Walker A.E., Robins M., Weinfeld F.D. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, 1985; 35: 219–226.
148. Warnick R.E., Darakchiev B.J., Breneman J.C. Stereotactic radiosurgery for patients with solid brain metastases: current status. *J Neurooncol*, 2004; 69: 125–137.
149. Weller M. The next trial-what are the unresolved treatment questions in PCNSL? EORTC-EANO Conference 2011, 58–60
150. Wowra B., Muacevic A., Tonn J.C. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol*, 2009; 94: 69–77.
151. Wronski M., Arbit E., McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*, 1997; 80: 1746–1754.
152. Wronski M., Maor M.H., Davis B.J., et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M.D. Anderson Cancer Center. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1997; 37(4): 753–759.
153. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1–4 vs > 5 tumors. *J Neurosurg*, 2013; 119: 1–11.
154. Yoo H., Kim Y.Z., Nam B.H., et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*, 2009; 110: 730–736.
155. Zimatore M., Danova M., Vassallo E., et al. Weekly taxanes in metastatic breast cancer (review). *Oncol Rep*, 2002; 9: 1047–1052.

PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

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, Ozoliņš 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. 12th 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. 5th 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 DALĪBAS 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.