

Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения

А.В. Голанов¹, А.Х. Бекашев², О.Н. Древал³, С.М. Банов⁴,
С.Р. Ильялов⁴, Е.Р. Ветлова¹, Н.А. Антипина¹, А.А. Дургарян¹, А.А. Погосова²

¹ ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва; Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16;

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴ Центр «Гамма-нож», Москва; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 3

Контакты: Сергей Михайлович Банов smbanov@gmail.com

Введение. Традиционно вариантами лечения солитарных метастазов в головной мозг (МГМ) рака почки является хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ). В случае множественных метастазов рака почки в головной мозг ОВГМ остается наиболее частым вариантом лечения пациентов этой группы. Однако эффективность применения ОВГМ является недостаточной вследствие радиорезистентности рака почки.

С внедрением в практику радиохирургии стандарты лечения рака почки изменились, поскольку радиохирургия позволяет преодолеть ограничения ОВГМ при лечении метастазов радиорезистентных опухолей в головной мозг.

Цель исследования — изучить эффективность стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» в лечении МГМ рака почки.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 112 пациентов с метастатическим поражением головного мозга рака почки, получивших радиохирургическое лечение в Московском центре «Гамма-нож». Медиана возраста пациентов — 58 (33–77) лет. Общее число облученных метастатических очагов — 444, среднее число МГМ у 1 пациента — 4 (1–30). Двадцать восемь (25 %) пациентов имели одиночный МГМ. Медиана суммарного объема МГМ для каждого пациента была 5,9 (0,1–29,1) см³. Среднее значение краевой дозы для метастатического очага — 22 (12–26) Гр, среднее значение изодозы, по которой осуществлялось планирование, — 64 (39–99) %.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) после радиохирургического лечения составила 37,7; 16,4 и 9,3 % на сроках 12, 24 и 36 мес соответственно, с медианой ОВ 9,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,1–11,8). Новые МГМ (дистантные рецидивы) после радиохирургического лечения развились у 44 (54,3 %) пациентов с медианой 10,1 мес (95 % ДИ 7–18). Локальные рецидивы после радиохирургического лечения были выявлены у 19 (17 %) пациентов с медианой развития 6,6 мес (95 % ДИ 4,0–9,6). Факторы, связанные с лучшей ОВ: индекс Карновского ≥ 80 ($p < 0,0369$) и суммарный объем МГМ ≤ 5 см³ ($p = 0,0131$). Локальный контроль достигнут в 96 % метастатических очагов у 87 % пациентов.

Побочные эффекты радиохирургического лечения развились у 33,8 % пациентов (в 6 % случаев — радионекроз, 23,8 % — увеличение перифокального отека).

Заключение. Радиохирургическое лечение в самостоятельном варианте на аппарате «Гамма-нож» является эффективным вариантом лечения МГМ рака почки, обеспечивающим высокий уровень локального контроля метастатических очагов с минимальными явлениями нейротоксичности. В случае развития дистантных рецидивов повторное применение радиохирургии обеспечивает хороший локальный контроль и увеличивает ОВ в сравнении с другими методами лечения.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, Гамма-нож, рак почки, радиохирургическое лечение, общая выживаемость, локальные рецидивы, дистантные рецидивы

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60

Renal carcinoma with brain metastases. Prognostic factors and treatment outcomes

A.V. Golanov¹, A.H. Bekyashev², O.N. Dreval³, S.M. Banov⁴,
S.R. Ilyalov⁴, E.R. Vetlova¹, N.A. Antipina¹, A.A. Durgaryan¹, A.A. Pogosova²

¹ Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute” of the Ministry of Health of Russia;

16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia;

²Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center"; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia;
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴"Gamma Knife" Center; 3 Bldg, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

Introduction. Surgical excision followed by whole-brain radiotherapy (WBRT) is a traditional treatment option for solitary brain metastases (SBM) of renal carcinoma. In the presence of multiple brain metastases of renal carcinoma WBRT remains to be the most common treatment option in this group of patients. However, the effectiveness of WBRT is insufficient due to radioresistance of renal carcinoma. After introduction of the standards in the radiosurgical practice, treatment options of renal carcinoma have been changed, since radiosurgery may overcome WBRT limitations in the treatment of brain metastases of radioresistant tumors

Objective: to study the effectiveness of stereotactic radiosurgery by using "Gamma Knife" device in the treatment of brain metastases of renal carcinoma.

Materials and methods. We have analyzed results of the treatment of 112 patients with brain metastases of renal carcinoma who underwent radiosurgical treatment in Moscow Center "Gamma Knife". Age median of the patients was 58 (33–77) years. Total number of irradiated metastatic foci – 444, an average number of brain metastases in 1 patient was 4 (1–30). Twenty eight (25.0 %) patients had a single brain metastasis. A median of cumulative volume of brain metastases for each patient was 5.9 (0.1–29.1) cm³. An average value of the marginal dose for metastatic lesion was 22 (12–26) Gy, mean value of isodose used for treatment planning was 64 (39–99) %.

Results. An overall survival (OS) rate after radiosurgical treatment was 37.7; 16.4 and 9.3 % for 12, 24 and 36 months, respectively. A median OS was 9.1 months (95% confidence interval (CI) 7.1–11.8). New brain metastases (distant recurrences) following radiosurgical treatment occurred in 44 (54.3 %) patients, with a median of 10.1 months (95 % CI: 7–18). Local recurrences after radiosurgical treatment were detected in 19 (17 %) patients with a median time of 6.6 months (95 % CI 4.0–9.6).

Factors associated with the best OS: Karnofsky score ≥ 80 ($p < 0.0369$), and the total volume of brain metastases ≤ 5 cm³ ($p = 0.0131$). Local control was achieved in 96 % of metastatic lesions in 87 % patients.

Side effects of radiosurgical treatment occurred in 33.8 % of patients (6% of cases – radionecrosis, 23.8 % – increase in perifocal edema).

Conclusion. Radiosurgical treatment alone by using "Gamma Knife" device is an effective treatment option of brain metastases of renal carcinoma, providing a high level of local control of metastatic foci with minimal neurotoxicity. In case of distant recurrence, repeated use of radiosurgery provides a good local control and increase in OS compared with other treatment options.

Key words: brain metastases, Gamma Knife, renal carcinoma, radiosurgical treatment, overall survival, local recurrence, distant recurrence

Введение

Рак почки (РП) составляет 85 % всех злокачественных опухолей почки [6]. Развитие хирургических методов лечения РП, иммунотерапия, таргетная терапия привели к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ) больных этой группы, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты метастатического поражения головного мозга. Во многом этот факт связан также с ранней диагностикой, обусловленной применением более эффективных методов нейровизуализации [20].

Метастазы в головной мозг (МГМ) развиваются у 2–17 % пациентов с диагнозом РП и в значительной степени влияют на ОВ и качество жизни [22].

Традиционно вариантом лечения МГМ РП является хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ) в сочетании с симптоматической терапией кортикостероидами [17].

ОВГМ на текущий момент остается стандартом лечения пациентов с МГМ, однако его эффективность явно недостаточна вследствие радиобиологической устойчивости клеток РП к обычным (классическим) режимам фракционирования [9, 2].

Радиохирургическое лечение является минимально инвазивной методикой, которая обеспечивает высокий локальный контроль опухоли и увеличивает выживаемость

пациентов с метастазами радиорезистентных опухолей, такими как РП, меланома и саркома [1, 3, 4, 7, 13].

Материалы и методы

В базе данных центра «Гамма-нож» идентифицировано 1100 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, получивших радиохирургическое лечение. В ретроспективный анализ включены 112 пациентов с метастатическим поражением головного мозга РП, которые получили в общей сложности 168 радиохирургических процедур по поводу 444 МГМ в период с апреля 2005 г. по октябрь 2014 г.

Популяция пациентов, включенных в анализ, состояла из 83 женщин и 29 мужчин. Среднее количество МГМ у 1 пациента составило 4 (диапазон от 1 до 30). У 28 (25 %) пациентов был единичный МГМ, у 44 (39,3 %) имелось ограниченное метастатическое поражение головного мозга с числом МГМ от 2 до 3, у 40 (35,7 %) были множественные (> 4) МГМ.

Медиана времени от постановки первичного диагноза до развития МГМ составила 1,4 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,5) года. Три (15 %) пациента имели кровоизлияния в опухоли на момент радиохирургического лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	n (%)
Пол:	
муж.	29 (25,9)
жен.	83 (74,1)
Число метастазов в головной мозг:	
1	28 (25,0)
2–3	44 (39,3)
> 3	40 (35,7)
Суммарный опухолевый объем:	
≤ 5 см ³	58 (51,8)
> 5 см ³	54 (48,2)
Индекс Карновского:	
≤ 70	51 (45,5)
≥ 80	61 (54,5)
Время от первичного диагноза до развития метастазов в головной мозг:	
≤ 24 мес	63 (56,3)
> 24 мес	47 (42,0)
н/д	2 (1,8)
Экстракраниальные метастазы:	
есть	55 (49,1)
нет	10 (8,9)
н/д	47 (51,9)
Дополнительное лечение:	
хирургическая резекция	30 (26,8)
облучение всего головного мозга	4 (3,6)
химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия	44 (39,3)
Диагноз-адаптированная шкала:	
0–1 балл	44 (39,3)
2–4 балла	48 (42,8)
н/д	62 (55,3)
н/д	2 (1,78)

Примечание. н/д — нет данных.

Системная химиотерапия проведена у 44 (39,3 %) пациентов, включая иммунотерапию (интерферон, интерлейкин-2), химиотерапию и таргетную терапию.

У 35 пациентов, по данным гистологического исследования первичного очага, был светлоклеточный РП, у 5 — недифференцированный рак. Радиохirurgия МГМ была использована в качестве основного метода лечения у 73 (65,2 %) пациентов. У 39 пациентов проведено более 2 радиохирургических процедур (диапазон от 2 до 6). Четыре (3,6 %) пациента до радиохирургии получили ОВГМ. ОВГМ проводилось в стандартном режиме фракционирования (30 Гр за 10 фракций) и применялось при лечении локального или дистантного рецидива. У 30 (26,8 %) пациентов была проведена хирургическая резекция МГМ до радиохирургического лечения.

Медиана индекса Карновского составляла 80 (от 50 до 100). Прогноз ОВ согласно диагноз-адаптированной шкале (GPA) был получен путем суммирования баллов переменных: статуса Карновского и числа МГМ [24].

Всем пациентам проводили МРТ с контрастным усилением после фиксации стереотаксической рамы.

Мишень визуализировали по данным МРТ как дополнительное объемное образование, накапливающее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях.

Среднее значение медианы суммарного объема МГМ составило 5,9 см³ (диапазон от 0,1 до 29,1 см³). Средняя предписанная доза по краю мишени была 22,0 Гр (диапазон 12–26 Гр). Стереотаксическая радиохirurgия была выполнена на аппарате «Гамма-нож» (модели 4С и Leksell Gamma Knife® Perfexion™ фирмы Elekta Instrument AB, Стокгольм). Все пациенты после проведения радиохирургии получали терапию дексаметазоном. Длительность стероидной терапии определялась наличием клинической симптоматики отека и облученным объемом. В дальнейшем всем пациентам проводили МРТ с контрастированием каждые 3 мес.

Радиологический результат лечения классифицировали как «опухолевая прогрессия», если объем опухоли увеличивался более чем на 25 % от первоначального размера, или как «регрессия опухоли», если объем уменьшился более чем на 25 %. Если объем опухоли оставался в пределах ± 25 % от первоначального размера, определялась стабилизация процесса.

В отдельных клинических случаях увеличение облученного опухолевого объема было связано с постлучевой реакцией и/или развитием радионекроза. Для дифференциальной диагностики радионекроза и локальной прогрессии метастатической опухоли применяли перфузию с помощью спиральной компьютерной или позитронно-эмиссионной томографии метастатических очагов.

Статистический анализ проведен с использованием метода Каплана—Майера и регрессии Кокса. ОВ и безрецидивная выживаемость рассчитывалась как интервал времени (мес) от выявления МГМ до наступления клинического события (смерти, локального или дистантного рецидива).

Однофакторный и многофакторный анализы были проведены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Статистические различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Однофакторный и многофакторный анализ был использован для оценки прогностической ценности различных клинических факторов в отношении исследуемых клинических событий. Все статистические расчеты проведены в программе MedCalc.

Результаты

Оценка ОВ проведена у 71 пациента (рис. 1). На текущий момент 11 (15,5 %) пациентов живы и 60 (74,5 %) умерли. Максимальное время наблюдения составило 68,4 мес. Медиана ОВ после радиохирургического лечения составила 9,1 мес (95 % ДИ 7,1–11,9).

ОВ после радиохирургического лечения была 37,7; 16,4 и 9,3 % на сроках 12, 24 и 36 мес соответственно.

Таблица 2. Факторы прогноза общей выживаемости

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
GPA-индекс (2–4 балла против 0–1 балла)	0,485 (0,274–0,857)	0,0035	—	—
Возраст (< 50 лет против > 50 лет)	0,4685 (0,269–0,814)	0,0135	—	—
Индекс Карновского (> 70 против ≤ 70)	0,4565 (0,256–0,813)	0,0014	0,5515 (0,3162–0,9618)	0,0369
Время до развития метастазов в головной мозг (> 24 мес против < 24 мес)	0,6063 (0,363–1,012)	0,0487	—	—
Число метастазов в головной мозг (≤ 3 против > 3)	0,9783 (0,569–1,680)	0,9343	—	—
Суммарный объем метастазов в головной мозг (≤ 5 см ³ против > 5 см ³)	0,5008 (0,294–0,850)	0,0059	2,0119 (1,1612–3,4859)	0,0131

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; «—» — исключен из модели в связи с отсутствием прогностической значимости.

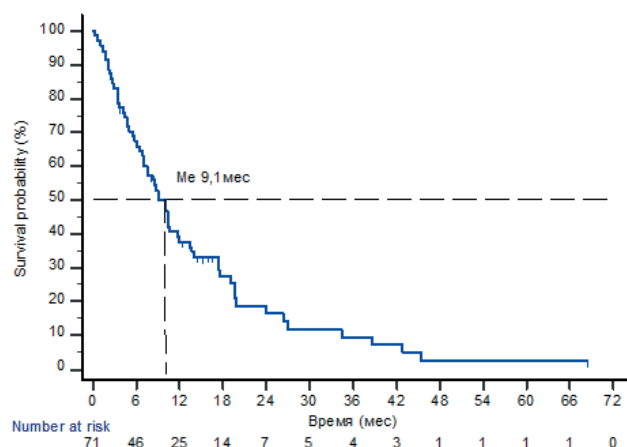


Рис. 1. График общей выживаемости после радиохирургического лечения

Медиана ОВ согласно GPA-индексу 0–1 балла была 4,6 мес (95 % ДИ 3,5–9,1), а в случае 2–4 баллов — 11,7 мес (95 % ДИ 8,7–17,3).

Результаты статистического анализа клинических факторов, ассоциированных с ОВ, представлены в табл. 2.

В однофакторном анализе с ОВ ассоциированы: GPA-индекс 2–4 балла ($p = 0,0035$), возраст < 50 лет ($p = 0,0135$), индекс Карновского ≥ 80 ($p = 0,0014$), более поздняя (> 24 мес) интракраниальная прогрессия от момента начала заболевания и суммарный опухолевый объем ≤ 5 см³ ($p = 0,0059$).

В многофакторном анализе с лучшей ОВ ассоциированы индекс Карновского ≥ 80 ($p = 0,0369$) и суммар-

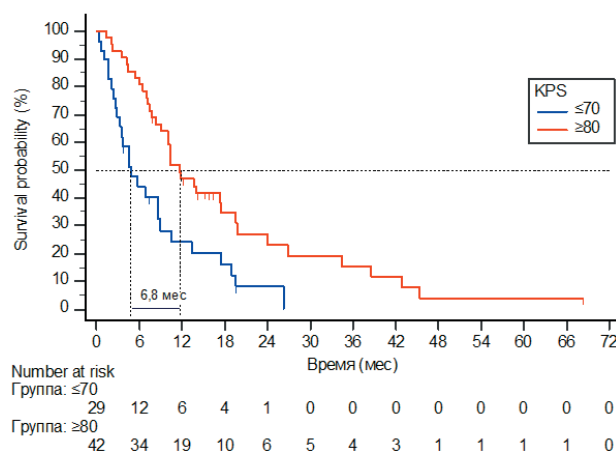


Рис. 2. График общей выживаемости после радиохирургического лечения в зависимости от исходного индекса Карновского

ный опухолевый объем ≤ 5 см³ ($p = 0,0131$). Возраст, число МГМ, GPA-индекс и время до развития интракраниальной прогрессии в многофакторном анализе не влияют на ОВ.

Оценка дистантных рецидивов проведена у 81 пациента, из них у 44 (54,3 %) развились дистантные рецидивы. Выживаемость без дистантных рецидивов после радиохирургического лечения составила 47 и 16,1 % на сроке 12 и 24 мес соответственно (рис. 2). Медиана выживаемости без дистантного рецидива составляет 10,1 мес (95 % ДИ 7,0–18,1).

В однофакторном анализе более длительная выживаемость без дистантных рецидивов ассоциируется с ограниченным (≤ 3) метастатическим поражением

Таблица 3. Факторы прогноза выживаемости без дистантных рецидивов

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
GRA-индекс (2–4 балла против 0–1 балла)	0,7413 (0,3972–1,3838)	0,3173	—	—
Возраст (< 50 лет против > 50 лет)	0,9338 (0,4989–1,7478)	0,8303	—	—
Индекс Карновского (> 70 против ≤ 70)	1,1347 (0,6153–2,0926)	0,6863	—	—
Время до развития метастазов в головной мозг (> 24 мес против < 24 мес)	0,8647 (0,4756–1,5721)	0,6287	—	—
Число метастазов в головной мозг (≤ 3 против > 3)	0,4819 (0,2537–0,9153)	0,0111	0,3796 (0,2066–0,6973)	0,0019
Суммарный объем метастазов в головной мозг (≤ 5 см ³ против > 5 см ³)	0,5602 (0,2970–1,0564)	0,0469	—	—

Таблица 4. Факторы прогноза выживаемости без локального рецидива

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
GRA-индекс (2–4 балла против 0–1 балла)	0,9583 (0,3752–2,4474)	0,9284	—	—
Возраст (< 50 лет против > 50 лет)	0,6547 (0,2555–1,6775)	0,4057	—	—
Индекс Карновского (> 70 против ≤ 70)	0,7394 (0,2880–1,8985)	0,5106	—	—
Время до развития метастазов в головной мозг (> 24 мес против < 24 мес)	1,1038 (0,4374–2,7857)	0,8334	—	—
Число метастазов в головной мозг (≤ 3 против > 3)	1,1552 (0,4494–2,9696)	0,7693	—	—
Суммарный объем метастазов в головной мозг (≤ 5 см ³ против > 5 см ³)	0,8771 (0,3391–2,2686)	0,7815	—	—

головного мозга ($p = 0,0111$) и суммарным объемом МГМ $\leq 5 \text{ см}^3$ ($p = 0,0469$).

В многофакторном анализе ассоциировано с более длительной выживаемостью без дистантного рецидива только ограниченное (< 3) метастатическое поражение головного мозга. Возраст, число МГМ, GRA-индекс, суммарный объем МГМ и время до развития интракраниальной прогрессии не связаны с выживаемостью без развития дистантных рецидивов.

Данные о локальных рецидивах получены у 81 пациента. У 19 (23,4 %) пациентов развились локальные рецидивы. Медиана развития локальных рецидивов составила 6,6 мес (95 % ДИ 4,0–9,6). Большинство локальных рецидивов (у 16 пациентов, 88,8 %) развились на сроке до 12 мес. У 2 пациентов локальные рецидивы развились на сроке 12,4 и 18,1 мес. У 13 из 19 па-

циентов с локальными рецидивами дополнительно были выявлены дистантные рецидивы.

Локальный контроль после проведенного радиохирургического лечения достигнут в 96 % метастатических очагов у 86 % пациентов.

Ни один из исследуемых клинических факторов согласно результатам однофакторного и многофакторного статистического анализа не влияет на развитие локального рецидива после радиохирургического лечения.

Хирургическая резекция МГМ проведена у 30 (28,6 %) пациентов. У 19 (17 %) операция проведена до радиохирургического лечения, у 8 (6 %) — в рамках комбинированного (с радиохирургией) лечением, у 3 — после радиохирургического лечения в рамках salvage-терапии.

Таблица 5. Результаты радиохирургического лечения метастазов в головной мозг

Автор, год	Число пациен-тов	Пациенты с метастазами в головной мозг > 3, %	Число метастазов в головной мозг для радиохирургического лечения	Медиана краевой дозы, Гр	Локальный контроль, %	Дистантный контроль, %	Медиана выживаемости
Schoggl et al., 1998	23	44	44	18,0	96	30	11,00
Amendola et al., 2000	22	82	38	18,0	91	—	8,40
Goyal et al., 2000	29	38	66	18,0	91	39	6,70
Hoshi et al., 2002	42	48	113	25,0	93	—	12,50
Hernandez et al., 2002	29	45	92	16,8	100	—	7,00
Payne et al., 2000	21	33	37	20,0	100	50	8,00
Wowra et al., 2002	75	71	350	15–35	95	36	11,10
Noel et al., 2004	28	57	65	17,3	97	—	11,00
Muacevic et al., 2004	85	65	376	21,2	94	33	11,10
Chang et al., 2005	77	42	99	15–24	81	36	9,10
Samlowski et al., 2007	32	56	71	15–24	92	36	6,70
Shuto et al., 2010	69	—	314	21,8	82,6	—	9,5
Представленное исследование	112	36	444	22,0	92	46	9,10

У 4 пациентов до радиохирургического лечения проведено ОБГМ в стандартном режиме дозирования (СОД 30 Гр, РОД 3 Гр).

У 44 пациентов на момент радиохирургического лечения проводилось системное лечение: иммунотерапия (интерферон, ронколейкин), химиотерапия, таргетная терапия (авастин, сутент, нексавар, афинитор).

Обсуждение

По данным литературы, локальный контроль очагов после радиохирургического лечения МГМ РП достигается в интервале 83–96 % [16, 25]. Медиана ОБ больных с МГМ РП, сообщенная другими центрами, варьирует от 6 до 13 мес [8, 10, 11, 15, 18, 19, 21, 26].

T. Shuto и соавт. сообщили результаты лечения 69 пациентов с МГМ РП с медианой ОБ 9,5 мес после радиохирургического лечения. Факторами, связанными с более длительной выживаемостью, были: ограниченное (≤ 3) метастатическое поражение головного мозга, индекс Карновского ≥ 80 , RPA 1-й класс, высокий GPA-индекс и более короткий интервал между первичным диагнозом и развитием интракраниальной прогрессии [23].

A. Muacevic и соавт. сообщили о результатах радиохирургического лечения 85 пациентов с 376 МГМ без предварительного ОБГМ с медианой ОБ 11,1 мес [15].

В представленном анализе медиана ОБ после радиохирургического лечения составляет 9,1 мес, что является средней величиной в сравнении с данными других радио-

хирургических центров. В однофакторном анализе ОБ ассоциирована с GPA-индексом 2–4 балла, возрастом < 50 лет, индексом Карновского ≥ 80 , более поздней (> 24 мес) интракраниальной прогрессией от момента начала заболевания и суммарным опухолевым объемом $\leq 5 \text{ см}^3$. Однако в многофакторном анализе только индекс Карновского ≥ 80 и суммарный объем облучения $\leq 5 \text{ см}^3$ ассоциированы с более длительной ОБ.

В представленном исследовании дистантные рецидивы в головном мозге развились у 44 (54,3 %) пациентов. В.Е. Amendola и соавт. сообщили о развитии дистантных метастазов после радиохирургии у 8 из 22 пациентов (36 %) [5].

По данным литературы, предшествующее радиохирургическому лечению ОБГМ не приводит к уменьшению риска развития дистантных метастазов. Кроме того, установлено, что короткий интервал от постановки первичного диагноза до развития интракраниальной прогрессии, наличие RPA 3-го класса и множественное метастатическое поражение головного мозга являются прогностическими факторами раннего развития дистантных рецидивов [12].

Результаты собственного исследования подтверждают значение множественного (≥ 4) метастатического поражения головного мозга как предиктора дистантных рецидивов. Интервал до интракраниальной прогрессии, статус индекса Карновского, GPA-индекс, возраст и суммарный объем МГМ не ассоциированы с дистантными рецидивами.

Т. Shuto и соавт. сообщили, что 18 (26 %) из 69 пациентов получили повторное радиохирургическое лечение (от 2 до 8 процедур) в связи с дальнейшей интракраниальной прогрессией. При этом, если не развивается милиарная или лептоменингеальная прогрессия, обычно рекомендуется проведение повторной радиохирургии для лечения интракраниального рецидива [23].

В настоящем анализе 36 (27,1 %) пациентам проведена повторная радиохирургия (от 2 до 6 процедур) либо из-за локальной прогрессии, либо вследствие развития дистантных рецидивов. Повторное проведение радиохирургического лечения по поводу интракраниальных рецидивов существенно увеличивает медиану ОВ (19,6 мес) в сравнении с пациентами, которые получают другие виды лечения по поводу рецидивов (6 мес, $p < 0,0001$) (рис. 3).

Радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» обеспечивает локальный контроль у 83–96 % пациентов [14]. В представленном исследовании локальный контроль достигнут у 86,6 % пациентов в 96,2 % метастатических очагов.

Результаты анализа данных не показали наличия статистически значимых факторов, влияющих на развитие локальных рецидивов. Вероятно, облучаемый объем и доза являются предикторами локального рецидива МГМ, хотя в некоторых работах исследователи не обнаружили связи между объемом опухоли и уровнем локального контроля [12]. В проведенной работе не рассматривался вопрос о влиянии облучаемого объема и дозы радиации на локальный рецидив. В этом аспекте адекватно спланированные исследования помогут лучше определить оптимальную дозу для МГМ РП и способы ее подведения к очагу.

После проведения радиохирургического лечения, по данным МРТ, перфузии с помощью спиральной компьютерной или позитронно-эмиссионной томографии у 8 (6 %) пациентов отмечали развитие радионекроза. Явления нарастания отека после лечения, требующего назначения дексаметазона, развились у 27 (24,1 %) пациентов.

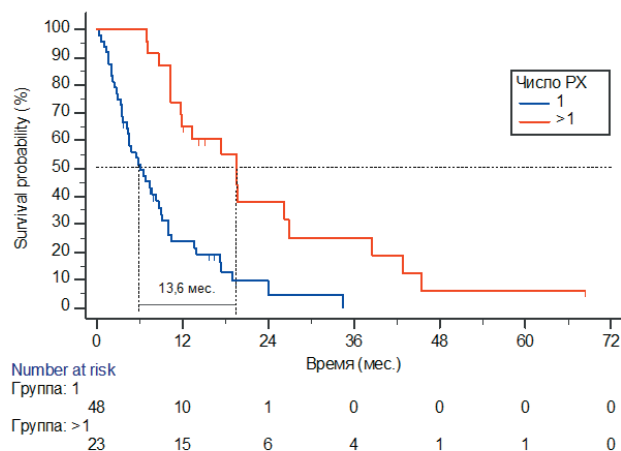


Рис. 3. График общей выживаемости в зависимости от количества сеансов радиохирургического лечения

По данным Т. Shuto и соавт., частота и выраженность отека у больных РП была значительно больше, чем у больных с МГМ рака легкого или рака молочной железы. Частота постлучевых осложнений связана не столько с дозой, подводимой к очагу, сколько с объемом нормальной ткани мозга, получившего определенную лучевую нагрузку. В большинстве случаев результаты представленного лечения демонстрируют приемлемый уровень нейротоксичности.

Заключение

Радиохирургическое лечение является эффективным вариантом лечения первично диагностированных МГМ РП с высоким уровнем локального контроля. В случае развития локальных и дистантных рецидивов проведение повторного радиохирургического лечения обеспечивает высокий уровень локального контроля рецидивных очагов и более высокий уровень ОВ в сравнении с другими методами лечения.

Сохранение уровня качества жизни, обеспечение высокого уровня ОВ и безрецидивной выживаемости, низкий уровень токсичности, возможность проведения системного лечения в запланированные сроки — основные преимущества радиохирургического лечения МГМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. Вопросы онкологии 2015;61(4):530–45. [Golanov A.V., Banov S.M., Vétlova E.R. Metastatic lesion of brain: amendment

of the radial treatment paradigm. Voprosy Onkologii = Oncology Issues 2015;61(4):530–45. (In Russ.)].
2. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного

мозга. Злокачественные опухоли 2014;3(10):137–40. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R. et al. Modern approaches to the radial treatment of the metastatic lesion of brain. Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors 2014;3(10):137–40. (In Russ.)].

3. Алешин В.А., Карахан В.Б., Насхлеташвили Д.Р. и др. Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга — пришло ли время для стандартов? Опухоли головы и шеи 2011;2:31–4. [Aleshin V.A., Karahan V.B., Nashletashvili D.R. et al. Determination of the tactics of treatment of patients with metastatic lesion of brain — is it time for standards? Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors 2011;2:31–4. (In Russ.)].
4. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.А. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. Злокачественные опухоли 2014;3(10): 137–40. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.A. et al. Modern approaches to the radial treatment of the metastatic lesion of brain. Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors 2014;3(10):137–40. (In Russ.)].
5. Amendola B.E., Wolf A.L., Coy S.R. et al. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. *Cancer J* 2000;6(6):372–6.
6. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *NEJM* 2005;353(23):2477–90.
7. Flannery T., Kano H., Niranjana A. et al. Gamma knife radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial sarcomatous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):513–9.
8. Goyal L.K., Suh J.H., Reddy C.A., Barnett G.H. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1007–12.
9. Goyal S., Puri T., Julka P.K., Rath G. K. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir* 2008;150(6):613–4.
10. Hernandez L., Zamorano L., Sloan A. et al. Gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma brain metastases. *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):489–93.
11. Hoshi S., Jokura H., Nakamura H. et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* 2002;9(11):618–25.
12. Kano H., Iyer A., Kondziolka D., Niranjana A. et al. Outcome predictors of gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases. *Neurosurgery* 2011;69(6):1232–9.
13. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D., Mathieu D. et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114(3): 769–79.
14. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):48–59.
15. Muacevic A., Kreth F.W., Mack A. et al. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *MIN* 2004;47(4):203–8.
16. Nagai A., Shibamoto Y., Mori Y. et al. Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning. *Neuro-Oncology* 2010;12(11):1187–92.
17. Nieder C. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1999;85(1):251–3.
18. Noel G., Valery C.-A., Boissier G., et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22(1):25–31.
19. Payne B.R., Prasad D., Szeifert G., Steiner M., Steiner L. Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2000;92(5):760–5.
20. Posner J.B. Management of brain metastases. *Rev Neurologique* 1992;148(6–7):477–87.
21. 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):621–6.
22. Schouten 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(10):2698–705.
23. Shuto T., Inomori S., Fujino H., Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2006;105(4):555–60.
24. 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(2):510–4.
25. Wowra B., Siebels M., Muacevic A. et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2002;97(4):785–93.
26. Wowra B., Siebels M., Muacevic A. et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2002;97(4):785–93.