

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-95-101



Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения

К.Е. Рощина¹, А.Х. Бекашев^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили¹, Е.А. Москвина¹, И.К. Осинцов³,
А.Н. Саватеев³, Д.А. Халафян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³Центр «Гамма-нож» ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, стр. 3

Контакты: Кристина Евгеньевна Рощина Roshhina93@list.ru

Введение. Лечение пациентов с метастазами в головной мозг представляет собой актуальную проблему, которую необходимо рассматривать в рамках комплексного подхода. Внедрение новых методик лекарственной терапии, а также радиотерапии и нейрохирургического лечения позволяет значительно увеличить показатели выживаемости пациентов. Эффективная лекарственная терапия и локальный контроль метастазов в головной мозг имеют первостепенное значение для прогноза общей выживаемости и качества жизни больных.

Цель исследования – изучить факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии (локальные рецидивы, дистантные метастазы) у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после проведения нейрохирургической резекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 114 пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке почки, которым выполнили нейрохирургическую резекцию (НХР) в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Оценивались клинические данные 102 (89,5 %) из 114 пациентов, сведения о выживаемости которых были доступны. Из них 80 (78,4 %) больных умерли, а 22 (21,5 %) находятся под наблюдением. Экстракраниальный статус болезни на момент НХР известен у 82 (71,9 %) пациентов, из них у 45 (54,8 %) пациентов были экстракраниальные метастазы, а у 37 (45,1 %) они отсутствовали. Тотальное удаление метастазов в головном мозге с перифокальной и периваскулярной зонами выполнено 92 (90,1 %) больным, в остальных случаях проведена фрагментарная резекция очага.

Результаты. Медиана общей выживаемости после НХР составила 13,8 мес (95 % доверительный интервал 10,3–18,6). По данным исследования, факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургической резекции, являлись наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов и функциональный статус пациента. Локальные рецидивы в послеоперационной полости после проведения НХР зарегистрированы у 24 (21 %) из 114 больных. Медиана развития локального рецидива не достигнута. Статистически значимым фактором прогноза высокого риска его возникновения в послеоперационной полости было наличие очагов с максимальным диаметром ≥ 2 см. Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 31 (27,2 %) из 114 пациентов. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у больных с метастазами в головной мозг после НХР не достигнута. Частота дистантных метастазов в сроки 6, 12 и 24 мес составила 15,5; 24,1 и 35,8 % соответственно. По данным многофакторного анализа, факторами, влияющими на развитие дистантных метастазов в головном мозге после проведения НХР, являются множественное метастатическое поражение головного мозга и наличие экстракраниальных метастазов.

Заключение. Нейрохирургическая резекция пациентов с церебральными метастазами рака почки в целом по группе обеспечивает медиану общей выживаемости в 13,8 мес. Предикторами лучшей общей выживаемости являлись отсутствие экстракраниальных метастазов и высокий функциональный статус.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головной мозг, общая выживаемость, факторы прогноза, локальный рецидив, дистантные метастазы

Для цитирования: Рощина К.Е., Бекашев А.Х., Насхлеташвили Д.Р., Москвина Е.А. и др. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):95–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-95-101

Prognostic factors for overall survival and intracranial progression in patients with renal cancer metastasis into the brain after neurosurgical treatment

K.E. Roshchina¹, A.H. Bekyashev^{1,2}, D.R. Naskhletashvili¹, E.A. Moskvina¹, I.K. Osinov³, A.N. Savvateev³, D.A. Khalafyan³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia,

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Center "Gamma Knife" of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery; Bld. 3, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Kristina Evgenievna Roshchina Roshchina93@list.ru

Introduction. Treatment of patients with brain metastases is an important problem that should be considered in the framework of combination approach. Introduction of new techniques of drug therapy as well as radiotherapy and neurosurgical treatment allows to significantly increase patient survival. Effective drug therapy and local control of brain metastases are of utmost importance in prediction of overall survival and patient quality of life.

Aim. To investigate the prognostic factors for overall survival and intracranial progression (local recurrences, distant metastases) in patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical resection.

Materials and methods. Retrospective analysis of the treatment results of 114 patients with metastatic brain lesions due to renal cancer who underwent neurosurgical resection (NSR) at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology was performed. Clinical data of 102 (89.5 %) of 114 patients for whom data on survival was available were evaluated. Among them, 80 (78.4 %) of patients died, 22 (21.5 %) are under observation. Extracranial disease status at the time of NSR was known in 82 (71.9 %) patients: 45 (54.8 %) patients had extracranial metastases, and 37 (45.1 %) did not. Total resection of brain metastases with perifocal and perivascular zones was performed in 92 (90.1 %) patients; in other cases, fragmental lesion resection was performed.

Results. Median overall survival after NSR was 13.8 months (95 % confidence interval 10.3–18.6). Per study data, factors affecting overall survival of patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical resection were presence/absence of extracranial metastases and patient's functional status. Local recurrences in the postoperative cavity after NSR were observed in 24 (21 %) of 114 patients. Median time of local recurrence was not achieved. Statistically significant factor of high risk of recurrence in the postoperative cavity was presence of lesions with maximal diameter ≥ 2 cm. Development of new (distant) metastases was observed in 31 (27.2 %) of 114 patients. Median survival without distant metastases in patients with brain metastases after NSR was not achieved. Frequencies of distant metastases at 6, 12 and 24 months were 15.5; 24.1 and 35.8 % respectively. Per multifactor analysis, factors affecting development of distant metastases in the brain after NSR are multiple metastatic brain lesions and presence of extracranial metastases.

Conclusion. Neurosurgical resection in patients with cerebral metastases of renal cancer in the total group leads to median overall survival of 13.8 months. Predictors of better overall survival are absence of extracranial metastases and high functional status.

Keywords: renal cancer, brain metastases, overall survival, prognostic factors, local recurrence, distant metastases

For citation: Roshchina K.E., Bekyashev A.H., Naskhletashvili D.R. et al. Prognostic factors for overall survival and intracranial progression in patients with renal cancer metastasis into the brain after neurosurgical treatment. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(3):95–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-95-101

Введение

Рак почки (РП) встречается у 3–5 % пациентов с солидными злокачественными опухолями [1]. Примерно у 1/3 больных РП на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы. После выполнения радикальной нефрэктомии у 30 % пациентов возникают метастазы, а у 17 % из них – метастазы в головной мозг (ГМ) [2]. У больных РП метастатическое поражение ГМ развивается чаще как метастатическое заболевание, характеризующееся гема-

тогенным путем распространения, что подтверждается частым метастатическим поражением легких [3, 4].

Метастазы в ГМ значительно чаще развиваются в случае метастатического характера онкологического заболевания. Так, метастазирование в ГМ встречается у 1,48 % пациентов с РП без экстракраниальных метастазов и у 10,84 % – с метастатическим РП. Для сравнения: метастазы в ГМ при меланоме развиваются в 28,10 % случаев, при немелкоклеточном раке легких –

в 26,80 %, при мелкоклеточном раке легких — в 23,46 %, при HER2+ раке молочной железы — в 11,45 % [5].

Для лечения пациентов с метастазами РП в ГМ помимо вариантов системного лечения используются стратегии локальной терапии, такие как стереотаксическая радиотерапия, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и нейрохирургическая резекция (НХР). Стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии или гипофракционирования, а также НХР являются предпочтительными вариантами при единичных метастазах или ограниченном метастатическом поражении ГМ. Однако при наличии множественных метастазов ГМ чаще применяется ОВГМ в самостоятельном варианте или в комбинации со стереотаксической радиотерапией/НХР [6–8].

Несмотря на улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим РП, наличие метастазов в ГМ ассоциируется с плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 10 мес [9, 10]. Неблагоприятный прогноз может быть связан с характерной для РП резистентностью к радиотерапии и плохим проникновением через гематоэнцефалический барьер многих противоопухолевых препаратов [11]. У 70–80 % пациентов с метастазами РП в ГМ развиваются симптоматические неврологические нарушения вследствие роста опухолевого очага, перифокального отека или кровоизлияния [12], что обуславливает необходимость проведения НХР для лечения неврологических осложнений [13, 14]. Несмотря на совершенствование локальных и системных методов терапии, оптимальная стратегия лечения пациентов с метастазами в ГМ РП не определена [15, 16]. Во многом это обусловлено тем, что подавляющее большинство рандомизированных контролируемых исследований не включали больных с метастазами РП в ГМ из-за плохого прогноза или сложности оценки эффективности локального лечения. Поэтому в отношении пациентов с метастазами РП в ГМ отсутствуют данные с высоким уровнем доказательности эффективности таргетной и иммунной терапии [17]. В этой статье представлен анализ результатов ретроспективного исследования больных с метастазами РП в ГМ после НХР.

Цель исследования — изучить факторы прогноза ОВ и интракраниальной прогрессии (локальные рецидивы, дистантные метастазы) у пациентов с метастазами РП в ГМ после НХР.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены клинические данные 114 пациентов с метастазами в РП ГМ, которым в Национальном медицинском исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России за период с 1987 по 2021 г. выполнена НХР метастазов в ГМ. Среди них 37 (32,4 %) женщин и 77 (67,5 %) мужчин.

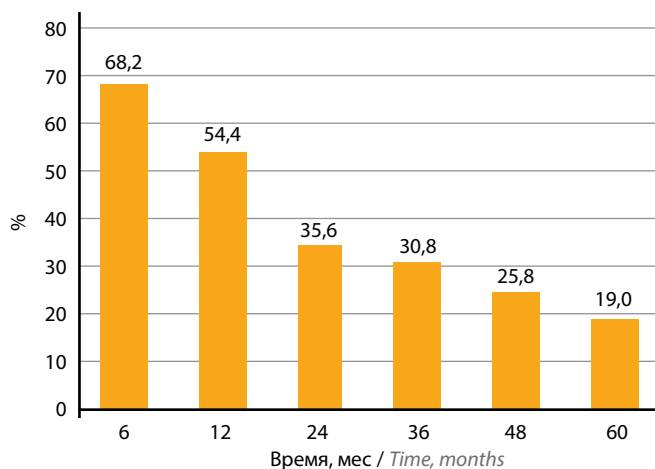
Единичный очаг был диагностирован у 68 (59,6 %) пациентов, 2 метастаза — у 21 (18,4 %), 3 и более метастазов — у 25 (21,9 %). Нейрохирургическая резекция 1, 2 и 3 метастазов в ГМ проведена 93 (81,5 %), 20 (17,5 %) и 1 (0,9 %) больному соответственно. В 81 (71 %) случае выполнена нефрэктомия. По данным гистологического исследования первичного очага у 75 (65,7 %) пациентов был светлоклеточный рак, у 3 (2,6 %) — гипернефроидный, у 1 (0,8 %) — зернистоклеточный, у 1 (0,8 %) — хромофобный. Экстракраниальный статус болезни известен у 82 (80,3 %) больных, из них у 45 (54,8 %) на момент проведения НХР наблюдались экстракраниальные метастазы, а у 37 (45,1 %) они отсутствовали. В 102 (89,4 %) случаях выполнено тотальное удаление метастатического очага в ГМ с перифокальной и периваскулярной зонами (en-block-резекция), а в остальных случаях — фрагментарная резекция очага. По данным гистологического исследования при церебральных метастазах РП глубина опухолевой инвазии составила до 3 мм, а зона патологических сосудов, в которой могли быть опухолевые клетки, — 5 мм, что определило объем хирургической резекции. Всем пациентам на следующие сутки после операции выполнена контрольная компьютерная томография (КТ) ГМ с целью исключения кровоизлияния. В послеоперационном периоде больные получали стероидную терапию. Через 3–4 нед после оперативного вмешательства пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием.

Статистический анализ проведен с использованием метода Каплана–Мейера и регрессии Кокса. Общая выживаемость и интракраниальная прогрессия рассчитывались как интервал времени (мес) от выявления метастазов в ГМ до наступления клинического события (смерти, локального или дистантного рецидива). Статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической ценности различных клинических факторов в отношении анализируемых клинических событий были использованы однофакторный и многофакторный анализы. Все статистические расчеты выполнены с помощью программы MedCalc.

Результаты

Анализ клинических факторов прогноза общей выживаемости. В анализ ОВ включены клинические данные 102 (89,5 %) из 114 пациентов, сведения о выживаемости которых были доступны. Из них 80 (78,4 %) больных умерли, а 22 (21,5 %) продолжали находиться под наблюдением. Медиана ОВ пациентов после НХР составила 13,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,29–18,6), ОВ в сроки 12, 24, 36 и 60 мес — 54,4; 35,6; 30,8 и 19 % соответственно (см. рисунок).

Проведен статистический анализ клинических факторов, потенциально влияющих на ОВ (возраст пациентов на момент проведения НХР, пол, наличие



Общая выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения

Overall survival of patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical treatment

кровоизлияния в ГМ, функциональный статус (индекс Карновского), количество метастазов в ГМ, наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов). По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза лучшей выживаемости были высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80 %; $p < 0,0001$), ограниченное (≤ 3 очагов) метастатическое поражение ГМ ($p = 0,0244$), отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0004$). Возраст пациентов ($p = 0,1389$), пол ($p = 0,7426$), кровоизлияние в ГМ ($p = 0,7309$), наличие неврологического дефицита ($p = 0,6348$) не являлись статистически значимыми факторами прогноза ОВ (см. таблицу).

По результатам многофакторного анализа (с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса) статистически значимыми факторами прогноза ОВ оказались высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80 %; отношение рисков (ОР) 0,1665; 95 % ДИ 0,0867–0,3200; $p < 0,0001$) и отсутствие экстракраниальных метастазов (ОР 0,5084; 95 % ДИ 0,3025–0,8544; $p = 0,0107$). Таким образом, на ОВ пациентов с метастазами РП в ГМ после НХР влияли функциональный статус пациента и наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов.

Анализ клинических факторов прогноза локального рецидива в послеоперационной полости. Локальные рецидивы в послеоперационной полости после проведения НХР зарегистрированы у 24 (21 %) из 114 пациентов. Медиана развития локальных рецидивов не достигнута. Частота их возникновения в сроки 6, 12 и 24 мес составила 13,5; 26,3 и 34,2 % соответственно. Оценка прогноза риска развития локального рецидива в послеоперационном ложе проведена с учетом максимального диаметра метастатического очага (< 2 см по сравнению с очагами ≥ 2 см) и наличия в нем кровоизлияния. Результаты однофакторного и многофактор-

ного анализов показали, что статистически значимым фактором прогноза высокого риска развития локального рецидива является присутствие очагов с максимальным диаметром ≥ 2 см (ОР 10,69; $p < 0,0001$). Кровоизлияние в метастатическом очаге не влияло на риск развития локального рецидива после НХР (ОР 1,557; $p = 0,3277$).

Анализ клинических факторов прогноза развития дистантных метастазов после нейрохирургической резекции. Дистантные метастазы развились у 31 (27,2 %) из 114 пациентов. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у больных с метастазами в ГМ после НХР не достигнута. Частота возникновения дистантных метастазов в сроки 6, 12 и 24 мес составила 15,5; 24,1 и 35,8 % соответственно.

Согласно поставленным задачам проведен статистический анализ влияния на развитие дистантного метастазирования следующих клинических факторов: возраста пациентов на момент проведения НХР, пола, функционального статуса пациента (индекс Карновского), наличия кровоизлияния в ГМ, неврологического дефицита, а также количества метастазов в ГМ и наличия/отсутствия экстракраниальных метастазов. По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза низкого риска возникновения дистантных метастазов были высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80 %; $p = 0,0078$), ограниченное метастатическое поражение ГМ (≤ 3 очагов; $p = 0,0015$) и отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0042$).

Возраст пациентов ($p = 0,7923$), пол ($p = 0,4330$), кровоизлияние в ГМ ($p = 0,3220$) и наличие неврологического дефицита ($p = 0,8642$) не являлись статистически значимыми факторами прогноза дистантного метастазирования. После проведения многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса статистически значимым фактором прогноза высокого риска развития дистантного метастазирования оказалось наличие множественного метастатического поражения ГМ (≥ 4 очагов; ОР 2,2035; $p = 0,05$) и экстракраниальных метастазов (ОР 0,4508; $p = 0,0473$). Таким образом, факторами, влияющими на возникновение дистантных метастазов в ГМ после проведения НХР, являются множественное метастатическое поражение ГМ и наличие экстракраниальных метастазов.

Обсуждение

Пациенты с метастазами РП в ГМ представляют собой сложную группу вследствие гетерогенности клинических характеристик, определяющих большой разброс показателей ОВ. Поэтому для определения оптимального метода лечения таких больных важны прогностические факторы [18].

С целью выявления набора специфических для каждого типа первичной опухоли прогностических

Результаты статистического анализа клинических факторов прогноза общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Results of statistical analysis of clinical prognostic factors of overall survival (OS) of patients with brain metastases of renal cancer

Показатель Parameter	12-месячная ОВ, % 12-month OS, %	24-месячная ОВ, % 24-month OS, %	Однофакторный анализ One factor analysis		Многофакторный анализ Multifactor analysis	
			Отношение рисков Hazard ratio	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	<i>p</i>
Возраст: Age: >60 лет (<i>n</i> = 45) >60 years (<i>n</i> = 45) ≤60 лет (<i>n</i> = 57) ≤60 years (<i>n</i> = 57)	52,3 56,1	29,9 40,1	1,4111 реф.	0,1389	—	—
Пол: Sex: мужской (<i>n</i> = 68) male (<i>n</i> = 68) женский (<i>n</i> = 34) female (<i>n</i> = 34)	50,4 62,6	38,6 29,5	0,9236 реф.	0,7426	—	—
Функциональный статус: Functional status: индекс Карновского ≤70 (<i>n</i> = 23) Karnofsky index ≤70 (<i>n</i> = 23) индекс Карновского ≥80 (<i>n</i> = 79) Karnofsky index ≥80 (<i>n</i> = 79)	45,5 69,1	0,0 46,1	34,095 реф.	<0,0001	реф. 0,1665	<0,0001
Количество метастазов в головной мозг, %: Number of brain metastases, %: ≤3 (<i>n</i> = 91) ≥4 (<i>n</i> = 11)	58,0 27,3	39,2 0,0	0,3732 реф.	0,0244	—	—
Кровоизлияние: Hemorrhage: есть (<i>n</i> = 35) present (<i>n</i> = 35) нет (<i>n</i> = 67) absent (<i>n</i> = 67)	48,7 57,5	39,0 31,9	1,0842 реф.	0,7309	—	—
Неврологический дефицит, %: Neurological deficit, %: есть (<i>n</i> = 13) present (<i>n</i> = 13) нет (<i>n</i> = 89) absent (<i>n</i> = 89)	66,7 52,6	41,7 33,3	1,1655 реф.	0,6348	—	—
Экстракраниальная прогрессия, %: Extracranial progression, %: есть (<i>n</i> = 37) present (<i>n</i> = 37) нет (<i>n</i> = 45) absent (<i>n</i> = 45)	47,1 71,9	18,9 56,4	0,3569 реф.	0,0004	реф. 0,5084	0,0107

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые факторы. Реф. — референсные значения.

Note. Statistically significant factors are shown in bold. Ref. — reference values.

факторов ОВ в исследовании P. Sperduto [19] была проведена оценка результатов лечения 4259 пациентов. Разработанная диагноз-адаптированная шкала прогноза больных с метастазами в ГМ показала, что прогностическими факторами ОВ пациентов с метастазами РП в ГМ являются функциональный статус, количество

метастатических очагов, наличие экстракраниальных метастазов и уровень гемоглобина в крови. Однако точность прогноза ОВ была поставлена под сомнение. D. Kondziolka и соавт. [20] проанализировали этот показатель у пациентов с метастазами в ГМ с использованием различных систем прогноза. Было отмечено

значительное отклонение прогнозируемых значений выживаемости от реальных, что подтверждает необходимость поиска оптимального прогностического инструмента. Частично этот факт объясняется тем, что большинство прогностических инструментов имеют некоторые ограничения. Так, рекурсивный парциальный анализ (partitioning analysis, RPA) и диагноз-адаптированная шкала прогноза ОБ (BS-BM) не учитывают количество метастазов в ГМ, являющееся важным фактором прогноза, а шкала Graded Prognostic Assessment (GPA) — различия в морфологических характеристиках первичной опухоли. Диагноспецифическая шкала GPA была разработана для пациентов с метастазами в ГМ из разных первичных опухолей, но локальное лечение анализируемых больных различалось. Им проводили как ОБГМ, так и НХР и радиохирургическое лечение, а также их комбинацию, что затрудняет применение этого прогностического инструмента для определения прогноза ОБ больных с метастазами РП после НХР.

У пациентов с метастазами РП в ГМ отмечаются более низкие показатели ОБ, чем у пациентов только с экстракраниальными метастазами [13, 21]. В данном исследовании проведен анализ прогностических факторов у больных с метастазами РП в ГМ после НХР. Медиана ОБ составила 13,8 мес (от 8,4 до 16,7 мес), что обуславливает необходимость поиска факторов прогноза ОБ. Результаты проведенного анализа показали, что наличие экстракраниальных метастазов и низкий функциональный статус пациентов были независимыми факторами неблагоприятного прогноза ОБ, что согласуется с данными P. Sperduto [19]. Однако в нашем исследовании количество метастазов в ГМ не является таким фактором. Вероятно, такие результаты объясняются тем, что в анализируемой популяции у большинства пациентов (79,5 %) было <2 метастазов в ГМ, а это, скорее всего, нивелирует влияние множественных метастазов в ГМ на показатели ОБ. Интерес представляют данные о том, что фактором неблагоприятного прогноза ОБ является наличие саркоматозного компонента. Он встречается приблизительно

у 6–17 % пациентов с метастазами РП в ГМ. При этом системная противоопухолевая терапия не дает хороших результатов в этой когорте больных [22, 23].

Важным аспектом принятия лечебных решений является оценка риска развития новых (дистантных) метастазов в ГМ после НХР. Результаты анализа пациентов показали, что с высоким риском развития дистантных метастазов после НХР были ассоциированы множественные (≥ 4 очагов) метастазы в ГМ и экстракраниальные метастазы. Наличие этих клинических факторов у пациентов с метастазами РП в ГМ обуславливает необходимость проведения ОБГМ после нейрохирургического лечения.

Заключение

Согласно результатам исследования низкий функциональный статус пациентов и наличие экстракраниальных метастазов являются неблагоприятными факторами прогноза ОБ у пациентов с метастазами РП в ГМ после НХР. Это позволяет выделить популяцию больных, у которых проведение плановой НХР обеспечит увеличение показателей ОБ. Дальнейшее улучшение данных показателей в данной популяции будет связано с совершенствованием лекарственной противоопухолевой терапии и стабилизацией экстракраниальных метастазов. В такой клинической ситуации проведение локального лечения (НХЛ и/или стереотаксическая радиотерапия) как первичных метастазов в ГМ, так и очагов интракраниальной прогрессии обеспечит дальнейшее улучшение показателей ОБ у больных с метастазами РП в ГМ.

Важным аспектом принятия лечебных решений является определение пациентов с высоким риском развития как локальных, так и дистантных метастазов, поскольку это позволит оптимизировать применение различных вариантов послеоперационной радиотерапии. Для улучшения показателей ОБ и качества жизни больных с метастазами РП в ГМ требуется дальнейшее совершенствование инструментов прогноза основных клинических событий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056
2. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of Oncology* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
3. Wyler L., Napoli C., Ingold B. et al. Brain metastasis in renal cancer patients: metastatic pattern, tumour-associated macrophages and chemokine/chemoreceptor expression. *Br J Cancer* 2014;110(3):686–94. DOI: 10.1038/bjc.2013.755
4. Barnholtz-Sloan J., Sloan A., Davis F. 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(14):2865–72. DOI: 10.1200/jco.2004.12.149
5. Lamba N., Wen P., Aizer A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol* 2021;23(9):1447–56. DOI: 10.1093/neuonc/noab101
6. Ramalingam S., George D., Harrison M. How we treat brain metastases in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018;16(2):110–4.
7. Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения.

- Русский медицинский журнал 2017;25(16):1181–5.
Banov S.M., Golanov A.V., Zaitsev A.M. et al. Metastatic brain damage, modern standards of treatment. *Russkii medicinskii jurnal* = Russian Medical Journal 2017;25(16):1181–5. (In Russ.).
8. Ветлова Е.Р., Банов С.М., Голанов А.В. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2017;81(6):108–15. DOI: 10.17116/neiro2017816108-115
Vetlova E.R., Banov S.M., Golanov A.V. Modern strategy of combination of surgical and radiation treatment in patients with brain metastases. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko* = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko 2017;81(6):108–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro2017816108-115
9. Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Древал О.Н. и др. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):53–60. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60
Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Dreval O.N. et al. Kidney cancer with brain metastases. Prognostic factors and treatment results. *Opuholi golovy i shei* = Tumors of the Head and Neck 2016;6(3): 53–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60
10. Алексеев Б.Я., Кирсанов О.Н., Калпинский А.С. и др. Хирургическое лечение больных раком почки с метастазами в головном мозге. Вопросы урологии и андрологии 2014;3(2):21–9. Alekseev B.Ya., Kirsanov O.N., Kalpinsky A.S. et al. Surgical treatment of patients with kidney cancer with brain metastases. *Voprosi urologii i andrologii* = Questions of Urology and Andrology 2014;3(2):21–9. (In Russ.).
11. Chevreau C., Ravaud A., Escudier B. et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):50–4. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.09.008
12. Wroński M., Arbit E., Russo P. et al. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996;47(2):187–93. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80413-0
13. Shuch B., LaRochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastases from renal cell carcinoma: presentation, recurrence and survival. *Cancer* 2008;113:1641–8.
14. Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T. et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2015;32:783–8. DOI:10.1007/s10585-015-9748-8
15. Bates J., Youn P., Peterson C. et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma in the targeted therapy era: the University of Rochester experience. *Am J Clin Oncol* 2017;40(5):439–43. DOI: 10.1097/COC.000000000000186
16. Verma J., Jonasch E., Allen P. et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36(6):620–4. DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d59db
17. Heng D., Choueiri T., Rini B. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(1):149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdt492
18. Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Результаты радиохимиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи 2017;7(3):19–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30.
Banov S.M., Golanov A.V., Ilyalov S.R. et al. Results of radio-surgical and drug treatment of patients with brain metastases. *Opuholi golovy i shei* = Tumors of the Head and Neck 2017;7(3): 19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30
19. Sperduto P., Chao S., Sneed P. 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(3):655–61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
20. Kondziolka D., Parry P., Lunsford L. et al. The accuracy of predicting survival in individual patients with cancer. *J Neurosurg* 2014;120(1):24–30. DOI: 10.3171/2013.9.JNS13788
21. Decker D., Decker V., Herskovic A. et al. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984;2(3):169–73. DOI: 10.1200/JCO.1984.2.3.169
Kwak C., Park Y., Jeong C. et al. Sarcomatoid differentiation as a prognostic factor for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2007;95(4):317–23. DOI: 10.1002/jso.20669
22. Mian B., Bhadrakamkar N., Slaton J. et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(1):65–70.

Вклад авторов:

К.Е. Рощина: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.Х. Бекяшев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осинов, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян: научное редактирование;
Е.А. Москвина: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contribution:

K.E. Roshchina: article writing, data analysis, review of publications on the topic of the article;
A.Kh. Bekyashev, D.R. Naskhletashvili, I.K. Osinov, A.N. Savateev, D.A. Khalafyan: scientific editing;
E.A. Moskvina: scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Е. Рощина / K.E. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0002-6792-967X>
А.Х. Бекяшев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
Е.А. Москвина / E.A. Moskvina: <https://orcid.org/0000-0001-5242-9309>
И.К. Осинов / I.K. Osinov: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>
А.Н. Саватеев / A.N. Savateev: <https://orcid.org/0000-0001-6433-1202>
Д.А. Халафян / D.A. Khalafyan: <https://orcid.org/0000-0001-5261-9014>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 02.06.2022. **Принята к публикации:** 15.07.2022.

Article submitted: 02.06.2022. **Accepted for publication:** 15.07.2022.