

Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

А.Г. Чиж¹, А.Г. Жуковец², П.Д. Демешко¹, Ю.Н. Грачев¹, С.Л. Поляков¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минская обл., Минский р-н, аг. Лесной;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3

Контакты: Андрей Георгиевич Чиж chizhag@gmail.com

Введение. В последние годы отмечается повышение выявляемости внутримозговых метастазов. У пациентов с ограниченным поражением головного мозга и контролируемым экстракраниальным опухолевым процессом достижение локального контроля после хирургической резекции является приоритетной задачей. Ввиду высокого риска развития рецидивов удаление метастазов необходимо комбинировать с другими методами.

Цель – изучить показатели и факторы прогноза общей выживаемости (ОВ) у пациентов с единичными метастазами в головном мозге после комбинированного лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического и комбинированного лечения 196 пациентов, имевших от 1 до 3 метастазов в головном мозге. У всех больных на момент начала терапии не было зафиксировано экстракраниального прогрессирования или имелись резервы системного лечения. Изучены показатели ОВ и определены прогностические факторы после проведения лечения.

Результаты. Медиана ОВ в исследуемой когорте составила 16,9 мес. Наилучшие показатели ОВ получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 32,5 мес). Медианы ОВ больных немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой и другими опухолями составили 18,8; 19,9; 11,0 и 15,3 мес соответственно. Независимыми факторами, влиявшими на показатели ОВ, являлись возраст пациента (старше или младше 65 лет), факт продолжения локальной терапии при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге (хирургическое вмешательство, стереотаксическая радиохирургия), использование цисплатина у больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого.

Заключение. Комбинированное лечение при метастазах в головном мозге обеспечивает удовлетворительные показатели ОВ у пациентов с контролируемым экстракраниальным процессом. Использование цисплатина в составе такой терапии у больных с метастазами немелкоклеточного рака легкого обеспечивает статистически значимое повышение этих показателей.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, локальная химиотерапия, цисплатин

Для цитирования: Чиж А.Г., Жуковец А.Г., Демешко П.Д. и др. Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):10–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-10-18

Effectiveness of combined therapy for patients with brain metastasis

A.G. Chyzh¹, A.G. Zhukovets², P.D. Demeshko¹, Yu.N. Grachev¹, S.L. Polyakov¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; Lesnoy 223040, Minsk District, Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Bld. 3, 3 Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

Contacts: Andrey Georgievich Chyzh chizhag@gmail.com

Introduction. Incidence of brain metastases rises in recent years. Local control after surgical resection of brain metastases is a priority for patients with limited intracranial disease and controlled primary tumor. Surgery should be combined with other methods because of the high risk of local recurrences.

Aim. To analyze the overall survival (OS) and influencing factors for patients with brain metastasis after combined therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 196 patients with stable systemic cancer or available systemic therapy in cases of progressive disease. All patients had from 1 to 3 brain metastasis. Overall survival and influencing factors after surgical and combined therapy were analysed.

Results. Median OS for the entire cohort was 16.9 months. The highest levels of OS were achieved for patients with renal cancer (median OS 32.5 months). For patients with non-small cell lung cancer, breast cancer, melanoma and other cancers OS were 18.8; 19.9; 11.0 and 15.3 months, appropriately. Age, continuation of local therapy in brain (surgical intervention, stereotactic radiosurgery), using of the cisplatin for patients with non-small lung cancer brain metastasis were independent factors that have influenced OS.

Conclusion. Application of combined therapy for brain metastasis can provide reasonable OS for patients with controlled systemic disease. Using of the cisplatin as a part of combined therapy provide statistically meaningful rise in OS for patients with non-small lung cancer brain metastasis.

Keywords: brain metastasis, local chemotherapy, cisplatin

For citation: Chyzh A.G., Zhukovets A.G., Demeshko P.D. et al. Effectiveness of combined therapy for patients with brain metastasis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-10-18

Введение

В последние годы на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов наблюдается значительный рост выявляемости метастатического поражения головного мозга, что связано с ранней диагностикой, повышением возможностей нейровизуализации, более эффективным лечением первичных опухолей, в том числе с использованием таргетных препаратов [1]. При этом развитие метастазов в головном мозге сопряжено с высокой смертностью и значительно влияет на функциональный статус и качество жизни больных [2]. Так, исследования на больших выборках (около 2000 пациентов) показали, что при продолжении специального лечения общая выживаемость (ОВ) составила всего 4,5–6,5 мес [3, 4]. По данным ряда исследований, средняя 2-летняя выживаемость больных с метастатическим поражением головного мозга равна 8,1 % и варьирует от 1,7 % при метастазах мелкоклеточного рака легких до 23,9 % при метастазах рака яичников [4]. Только у небольшого числа пациентов отмечено более благоприятное течение заболевания: в 2,9 % случаев ОВ составила >5 лет, в 1,2 % — >10 лет [5].

Очевидно, что популяция пациентов с метастазами в головном мозге является разнородной по многим показателям. В связи с этим обоснован индивидуализированный подход к лечению, базирующийся на определении прогностических факторов заболевания. Выбор более агрессивной тактики терапии оправдан в случаях с доминантным поражением головного мозга и ограниченным числом метастазов [6]. В такой ситуации первоочередным является достижение локального контроля над метастатическим поражением головного мозга, что, однако, затрудняется высокой частотой рецидивов (до 47 % при 1-летнем сроке наблюдения, до 59 % при 2-летнем периоде наблюдения) и частой лептоменингеальной диссеми-

нацией после хирургического лечения (13–35 % случаев) [7, 8].

С целью улучшения локального контроля над заболеванием используются комбинации методов (хирургическое вмешательство, стереотаксическая радиохирurgia (СРХ), облучение всего головного мозга (ОВГМ), локальная и системная химиотерапия).

С учетом вышеизложенного **цель исследования** — оценка показателей ОВ у пациентов с единичными метастазами в головном мозге после комбинированного лечения, а также анализ влияния на ОВ различных прогностических факторов.

Материалы и методы

Материалом для ретроспективного анализа послужили данные 196 пациентов, прооперированных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь) в период с 2011 по 2020 г. по поводу метастатического поражения головного мозга. Критериями включения больных в исследование являлись:

- не более 3 метастазов в головном мозге и возможность хирургического лечения (хирургическая доступность опухоли, отсутствие противопоказаний к анестезиологическому пособию);
- отсутствие экстракраниальных метастазов или наличие резервов системной терапии при экстракраниальных метастазах;
- проведенное радикальное лечение по поводу первичной опухоли или наличие резервов лечения.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем пациентам исследуемой когорты проведено хирургическое лечение, заключавшееся в удалении 1 или более метастазов в головном мозге. Операции выполнялись с использованием нейронавигационной

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 196$)**Table 1.** General characteristics of the patients included in the study ($n = 196$)

Показатель Parameter	Число пациен- тов, абс. (%) Number of pa- tients, abs. (%)
Пол: Sex:	
мужской male	111 (57,0)
женский female	85 (43,0)
Возраст, лет: Age, years:	
медиана median	57 (28,0–83,0)
<65	143 (73,0)
>65	53 (27,0)
Первичная опухоль: Primary cancer:	
немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer	60 (30,6)
рак молочной железы breast cancer	45 (23,0)
рак почки kidney cancer	27 (13,8)
меланома melanoma	21 (10,7)
другое other	43 (21,9)
колоректальный рак colorectal cancer	13
рак желудка и пищевода gaster and oesophageal cancer	3
рак шейки и тела матки, рак яичников cervical and uterine body cancer, ovarian cancer	10
саркомы sarcomas	2
рак щитовидной железы thyroid cancer	1
рак предстательной железы prostate cancer	1
мелкоклеточный рак легкого small-cell lung cancer	9
рак надпочечника adrenal cancer	1
первичный очаг не установлен the primary focus is not established	2
рак лор-органов cancer of ENT-organs	1
Число метастазов на момент первой операции у 1 пациента: Number of metastases at the time of the first surgery in one patient:	
1	155 (79,1)
2	32 (16,3)
3	9 (4,6)
Локализация метастазов: Location of metastases:	
супратенториальная supratentorial	152 (77,6)
инфратенториальная infratentorial	44 (22,4)

Адьювантное облучение всего головного мозга после операции: Adjuvant whole-brain radiotherapy after surgery:	
да yes	105 (53,6)
нет no	91 (46,4)
Локальные методы лечения (стереотаксическая радиохирugia, повторная хирургия): Local therapy (stereotactic radiosurgery, repeated surgery):	
да yes	76 (38,8)
нет no	120 (61,2)
Локальная химиотерапия цисплатином: local chemotherapy with cisplatin:	
да yes	47 (24,0)
нет no	149 (76,0)

станции, операционного микроскопа, в ряде случаев (отсутствие четких границ, мягкая консистенция опухоли) применялся ультразвуковой диссектор-аспиратор. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, где требовалось планирование проекции хирургического доступа, проводились магнитно-резонансная трактография и нейрофизиологический мониторинг. При наличии технической возможности метастаз удаляли единым блоком.

Локальная химиотерапия путем имплантации в ложе удаленных метастазов цисплатина (иммобилизованная на окисленной целлюлозе цис-диаминдихлорплатина) с покрытием всей полости резекции выполнена 47 (24,0 %) пациентам. Доза цисплатина не превышала 45 мг.

В зависимости от количества метастазов в головном мозге использовались следующие подходы: 1) удаление всех метастазов с локальной химиотерапией и без нее (184 (94,4 %) случая), 2) удаление наиболее крупного метастаза и использование СРХ в отношении оставшихся метастазов (11 (5,6 %) случаев).

При наличии 2 метастазов все они были удалены хирургически в 26 случаях (81,2 %), 1 метастаз — в 6 (18,8 %) случаях; при наличии 3 метастазов все они были удалены в 4 (44,4 %) случаях, 2 метастаза — в 1 (11,2 %), 1 метастаз — в 4 (44,4 %).

Макроскопически полное удаление метастазов в головном мозге (по данным послеоперационной нейровизуализации) выполнено у 89,8 % пациентов. При этом локальные рецидивы после полного хирургического удаления развились в 29,0 % случаев, лептотомингальное прогрессирование — в 8,0 %. Появление новых паренхиматозных метастазов в головном мозге отмечено у 28,6 % пациентов. Таким образом, общая

доля больных с прогрессированием процесса в головном мозге после проведения первичного лечения составила 55,6 %.

При развитии локального рецидива и появлении новых метастазов пациентам проводили повторное оперативное вмешательство (23,0 % всех больных). Также использовалась СРХ (26,0 % всех пациентов) или комбинация методов. Спасительное ОВГМ применялось при вторичном лептоменингеальном поражении и невозможности проведения локальных методов лечения (13,3 % случаев).

За начало наблюдения принималась дата 1-й операции, конечной точкой исследования считалась смерть пациента от любой причины. Оценка ОВ была проведена с применением метода Каплана–Майера, статистических различий — с помощью логрангового теста. Данные пациентов, которые были живы на момент анализа, рассматривались как цензурированные.

Таблица 2. Моновариантный регрессионный анализ влияния различных показателей на общую выживаемость после хирургического лечения метастазов

Table 2. Univariate analysis of parameters influencing overall survival after brain metastasis surgery

Показатель Parameter	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	p
Пол: Sex: мужской male женский female	17,0 19,5	0,1
Возраст, лет: Age, years: <65 >65	20,5 14,9	0,014
Первичная опухоль: Primary cancer: немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer рак молочной железы breast cancer рак почки kidney cancer меланома melanoma другие other	18,8 19,9 32,5 11,0 15,3	0,03
Число метастазов на момент первой операции у 1 пациента: Number of metastases at the time of the first surgery in one patient: 1 2 3	18,8 19,5 13,4	0,9

Для оценки потенциального влияния различных факторов на ОВ выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$). Для изученных факторов вычислены относительный риск, его 95 % доверительный интервал и статистическая значимость (p).

Для статистического анализа был использован программный комплекс SPSS Statistics версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Послеоперационные осложнения диагностированы в 7,7 % случаев. При этом кровоизлияние в полость резекции наблюдалось у 3,6 % пациентов (ни в одном случае не потребовалось повторного хирургического

Продолжение локальной терапии в головном мозге (стереотаксическая радиохирургия, повторные операции): Continuation of the local therapy (stereotactic radiosurgery, repeated surgery): да yes нет no	14,0 26,8	0,003
Локальная химиотерапия: Local chemotherapy: да yes нет no	16,5 31,0	0,07
Адъювантное облучение всего головного мозга после операции Adjuvant whole-brain radiotherapy after surgery: да yes нет no	15,3 19,9	0,36
Спасительное облучение всего головного мозга после операции: Salvage whole-brain radiotherapy after surgery: да yes нет no	22,6 18,8	0,29
Локализация метастазов: location of metastases: супратенториальная supratentorial инфратенториальная infratentorial	18,8 15,3	0,9

вмешательства), менингит — у 2,0 % пациентов, грубая неврологическая симптоматика — у 1,5 %, выраженный локальный отек головного мозга — у 0,5 %.

Медиана ОВ в общей когорте составила 16,9 мес, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость — $64,0 \pm 3,4$; $34,0 \pm 3,3$ и $25,0 \pm 3,0$ % соответственно.

При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов выступали пол, возраст пациентов, локализация первичного опухолевого очага, число метастазов на момент 1-й операции, факт продолжения локальной терапии в головном мозге, применение локальной химиотерапии, адъювантного и спасительного ОВГМ, супра- или инфратенториальная локализация метастазов.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа влияния различных показателей на ОВ.

Согласно данным, представленным в табл. 2, в однофакторном анализе статистически значимую ассоциацию с ОВ продемонстрировали следующие анализируемые показатели: первичный источник метастаза, возраст пациента, продолжение локальной терапии (СРХ и/или повторные операции), локальная химиотерапия цисплатином.

Показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$) включены в многофакторный анализ (метод принудительного включения переменных в модель) (табл. 3).

Согласно результатам многофакторного анализа статистически значимое влияние на риск смерти оказывали такие показатели, как возраст пациента, факт продолжения локальной терапии, применение локальной химиотерапии.

В табл. 4 представлены результаты анализа влияния локальной химиотерапии цисплатином на ОВ в подгруппах пациентов в зависимости от первичного источника метастазирования.

По результатам подгруппового анализа выявлено статистически значимое повышение показателей ОВ в подгруппе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого. Для других типов первичных опухолей значимого улучшения ОВ обнаружено не было. При этом известно, что цисплатин используется для терапии немелкоклеточного рака легкого. Это может объяснять его эффективность в лечении метастазов данного морфологического типа опухоли.

Также проведен анализ влияния локальной химиотерапии цисплатином на частоту развития местного рецидива (в полости резекции и прилежащих мозговых оболочках). Согласно полученным данным в подгруппе локальной химиотерапии местный рецидив возникал в 26,8 % случаев, а в подгруппе без нее — в 37,6 % случаев. Однако выявленная тенденция не достигла статистической значимости ($p = 0,1$), что может быть обусловлено отсутствием данных нейровизуализации у достаточного количества пациентов.

Таблица 3. Многофакторный анализ влияния различных показателей на общую выживаемость после хирургического лечения метастазов

Table 3. Multivariate analysis of parameters influencing overall survival after brain metastasis surgery

Показатель Parameter	Результаты регрессионного анализа Regression analysis results		
	ОР	95 % ДИ	p
Первичная опухоль: Primary cancer: немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer рак молочной железы breast cancer рак почки kidney cancer меланома melanoma другое other	1,0	0,9–1,2	0,621
Возраст, лет: Age, years: <65 против >65 <65 versus >65	1,5	1,1–2,2	0,028
Продолжение локальной терапии в головном мозге (стереотаксическая радиохирургия, повторные операции): Continuation of the local therapy stereotactic radiosurgery, repeated surgery): да/нет yes/no	0,6	0,4–0,8	0,001
Локальная химиотерапия: Local chemotherapy: да/нет yes/no	0,7	0,4–1,1	0,045

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. OR — risk ratio; CI — confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Общая выживаемость в зависимости от первичного источника метастазирования (по методу Каплана–Майера) представлена на рис. 1.

Наилучшие показатели выживаемости были получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 32,5 мес, 1- и 3-летняя выживаемость $85,2 \pm 3,6$ и $44,4 \pm 5,6$ % соответственно), рака молочной железы (медиана ОВ 19,9 мес, 1- и 3-летняя выживаемость $62,2 \pm 4,9$ и $33,3 \pm 4,8$ % соответственно), а также рака легкого (медиана ОВ 18,8 мес, 1- и 3-летняя выживаемость $71,7 \pm 4,5$ и $26,7 \pm 4,5$ % соответственно). При этом при проведении попарного сравнения статистически значимая разница отсутствовала ($p = 0,8$).

Медианы ОВ пациентов с меланомой и другими опухолями составили 11,0 и 15,3 мес соответственно.

Таблица 4. Влияние локальной химиотерапии цисплатином на показатели общей выживаемости в подгруппах пациентов в зависимости от первичного источника метастазирования (по методу Каплана–Майера)

Table 4. Influence of local chemotherapy on overall survival depending on the primary source of brain metastasis (Kaplan–Mayer method).

Первичная опухоль Primary cancer	Медиана общей выживаемости Median overall survival	95 % ДИ	<i>P</i> _{log-rank}
Немелкоклеточный рак легкого: Lung cancer: с локальной химиотерапией with local chemotherapy без локальной химиотерапии without local chemotherapy	14,3 48,1	10,2–18,4 25,6–70,6	0,006
Рак молочной железы: Breast cancer: с локальной химиотерапией with local chemotherapy без локальной химиотерапии without local chemotherapy	19,7 20,5	10,8–28,6 0,0–43,1	0,6
Меланома: Melanoma: с локальной химиотерапией with local chemotherapy без локальной химиотерапии without local chemotherapy	10,7 16,8	6,2–15,3 0,3–33,3	0,8
Рак почки: Kidney cancer: с локальной химиотерапией with local chemotherapy без локальной химиотерапии without local chemotherapy	32,6 22,9	10,0–55,2 11,6–34,1	0,4
Другие опухоли Other tumors: с локальной химиотерапией with local chemotherapy без локальной химиотерапии without local chemotherapy	15,3 15,7	11,9–18,7 12,2–18,3	0,5

Примечание. ДИ – доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. CI – confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold.

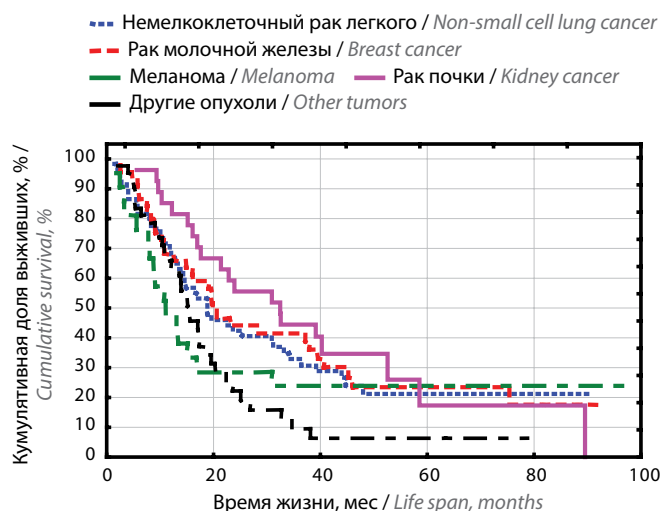


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от первичного источника метастазирования

Fig. 1. Overall survival depending on the primary source of metastasis

(1-летняя выживаемость $47,6 \pm 5,1$; $23,8 \pm 4,4$ мес соответственно, 3-летняя – $60,5 \pm 5,0$ и $7,0 \pm 2,6$ мес соответственно) и также статистически значимо не отличались друг от друга ($p < 0,1$).

Согласно полученным данным ОВ в значительной мере коррелировала с возможностью продолжения локального лечения, в том числе повторных операций и СРХ (по поводу рецидивов и новых метастазов) (рис. 2).

Кроме того, отмечена связь ОВ с возрастом пациентов при разделении их на 2 группы (старше и младше 65 лет) (рис. 3). На рис. 4–8 показана зависимость ОВ от применения цисплатина в подгруппах пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, рака почки, первичных опухолей других локализаций.

Обсуждение

Проведенный нами анализ подтверждает возможность достижения относительно высоких значений ОВ

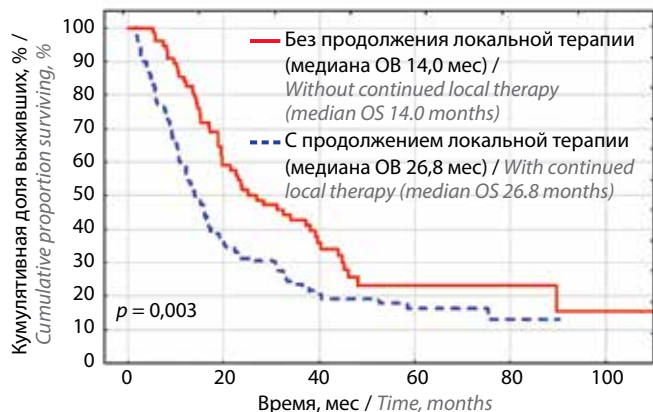


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от факта продолжения локальной терапии в головном мозге

Fig. 2. Overall survival (OS) depending on the fact of continuation of local therapy

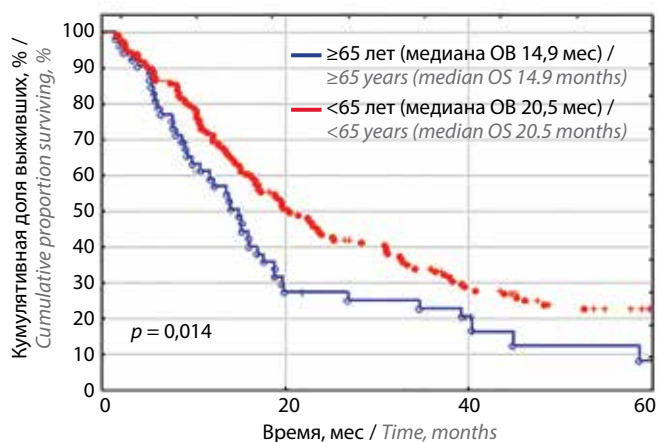


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от возраста пациентов

Fig. 3. Overall survival (OS) depending on the age of patients

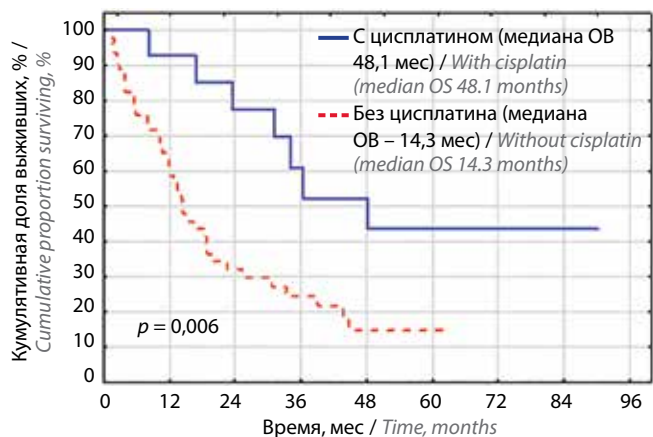


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого

Fig. 4. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with metastases of non-small cell lung cancer

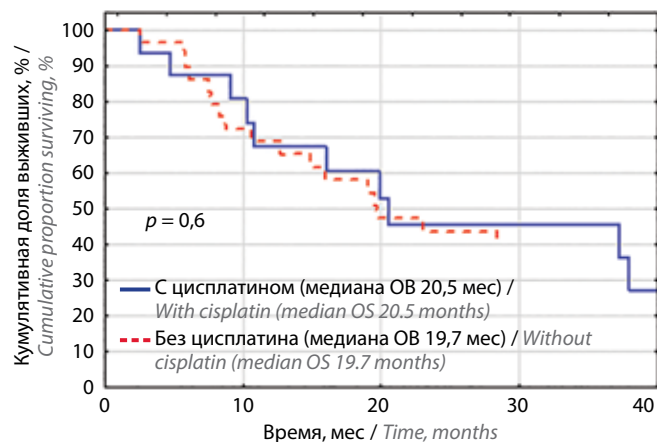


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами рака молочной железы

Fig. 5. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with breast cancer metastases

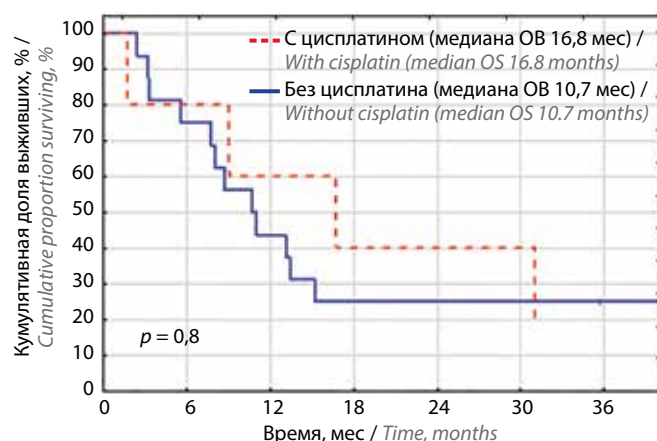


Рис. 6. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами меланомы

Fig. 6. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with melanoma metastases

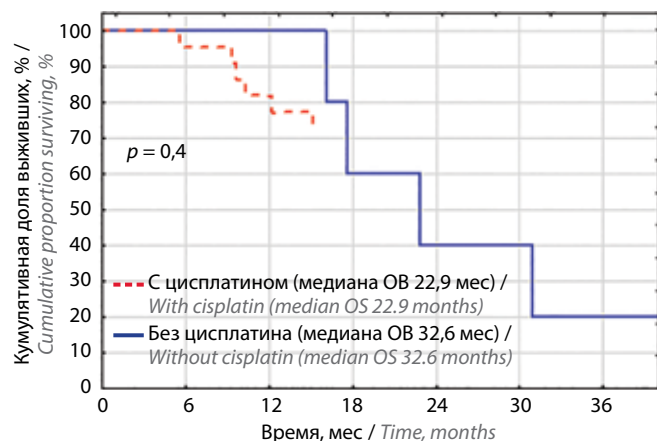


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами рака почки

Fig. 7. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with kidney cancer metastases

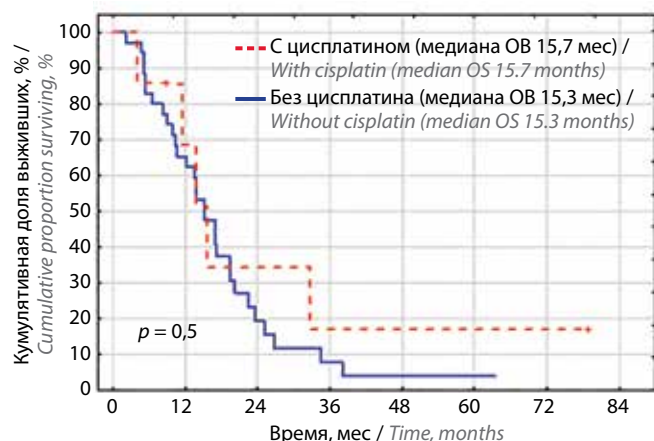


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от применения цисплатина в группе пациентов с метастазами первичных опухолей других локализаций

Fig. 8. Overall survival (OS) depending on the use of cisplatin in a group of patients with metastases of primary tumors of other locations

при хирургическом лечении пациентов с ограниченным числом метастазов в головном мозге (1–3) при небольшом количестве осложнений (7,7 % случаев) и отсутствии 1-месячной летальности, что соответствует данным литературы (по наблюдениям S.H. Paek, летальность после операции и развитие грубых неврологических осложнений составляют 2 и 6 % соответственно) [9].

В случае наличия метастазов, вызывающих выраженный масс-эффект, хирургическое лечение позволяет улучшить неврологический и функциональный статусы пациентов и обеспечить таким образом возможность дальнейшей терапии [10].

Течение метастатического процесса в головном мозге зависит от многих факторов, при этом одним из основных является тип первичной опухоли. Наиболее высокие показатели ОВ в нашем наблюдении отмечались при лечении метастазов рака почки (медиана ОВ 32,5 мес). Полученные данные относительно показателей ОВ и факторов прогноза сопоставимы с результатами исследований, однако имеются некоторые особенности, связанные предположительно как с ретроспективным характером исследования и структурой анализируемой группы пациентов, так и с возможностями системной лекарственной терапии.

В нашем исследовании локальные рецидивы после полного хирургического удаления метастаза выявлены в 29,0 % случаев, а частота лептоменингеального прогрессирования составила 8,0 % за весь период наблюдения. По данным мировой литературы, локальный рецидив возникает у 47 % пациентов при 1-летнем периоде наблюдения и у 59 % — при 2-летнем периоде наблюдения [7, 11, 12].

На микроскопическом уровне развитие рецидивов метастазов объясняется опухолевой инфильтрацией прилежащей ткани мозга, степень которой зависит от гистологического типа новообразования. Для агрес-

сивных опухолей она достигает 3 мм от краев хирургического ложа [13].

При этом именно локальное прогрессирование во многом предопределяет дальнейший прогноз заболевания и требует поиска эффективных методик лечения. Так, использование адъювантного ОВГМ позволяет добиться снижения частоты рецидивов [14]. В то же время ОВГМ сопряжено с неблагоприятными последствиями для когнитивного статуса и снижением качества жизни пациентов. Актуальным является поиск альтернативных методик, позволяющих улучшить степень локального контроля в головном мозге при его метастатическом поражении.

Возможным решением данной проблемы является применение локальной химиотерапии. В нашем исследовании был использован цисплатин — один из ключевых компонентов химиотерапии рака легкого. По нашим данным, в подгруппе пациентов с метастазами рака легкого при использовании локальной химиотерапии ОВ составила 48,1 мес, что статистически значимо отличается от ОВ в подгруппе пациентов без использования локальной химиотерапии (14,3 мес, $p = 0,006$). Кроме того, была выявлена тенденция к снижению частоты развития местных рецидивов после удаления метастазов при применении локальной химиотерапии.

Для метастазов других первичных опухолей статистически значимого влияния на показатели ОВ при применении локальной химиотерапии достигнуто не было, что говорит о вероятной химиорезистентности опухолевых клеток к цисплатину в указанных подгруппах. В связи с этим актуальным является поиск эффективных методик комбинированной терапии метастазов этих периспользование предоперационной СРХ, что требует дальнейших исследований.

Заключение

Проведение комбинированного лечения при метастазах в головном мозге вне зависимости от вида первичной опухоли обеспечивает удовлетворительные показатели ОВ у пациентов с контролируемым экстракраниальным процессом: медиана ОВ в общей когорте составила 16,9 мес, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость — $64,0 \pm 3,4$ %; $34,0 \pm 3,3$ и $25,0 \pm 3,0$ % соответственно.

Использование цисплатина в составе комбинированной терапии у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого обеспечивает статистически значимое повышение показателей ОВ: так, медиана ОВ при использовании локальной химиотерапии составила 48,1 мес по сравнению с 14,3 мес в подгруппе без локальной химиотерапии ($p_{\log\text{-rank}} = 0,006$).

Продолжение локальной терапии в головном мозге по поводу рецидивов и появления новых метастазов значимо влияет на ОВ пациентов (при проведении многофакторного регрессионного анализа $p = 0,001$).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 2012;32(11):4655–62.
2. Langer C.J., Mehta M.P. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6207–19. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.145
3. Barnholtz-Sloan J.S., Yu C., Sloan A.E. et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neurooncol* 2012;14(7):910–8. DOI: 10.1093/neuonc/nos087
4. Kotecha R., Vogel S., Suh J.H. et al. A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases. *J Neurooncol* 2016;129(3):545–55. DOI: 10.1007/s11060-016-2208-8
5. Hall W.A., Djallilian H.R., Nussbaum E.S., Cho K.H. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000;17(4):279–86. DOI: 10.1007/BF02782192
6. 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(3):655–61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
7. Mahajan A., Ahmed S., McAleer M.F. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1040–8. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30414-X
8. Johnson M.D., Avkshtol V., Baschnagel A.M. et al. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):537–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.022
9. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R. et al. Reevaluation of surgery for the 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):1021–34.
10. Schödel P., Schebesch K.-M., Brawanski A. et al. Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013;14(5):8708–18. DOI: 10.3390/ijms14058708
11. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485–9. DOI: 10.1001/jama.280.17.1485
12. Patel T.R., Knisely J.P., Chiang V.L. Management of brain metastases: Surgery, radiation, or both? *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(4):933–47. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.04.008
13. Berghoff A.S., Rajky O., Winkler F. et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol* 2013;15:1664–72. DOI: 10.1093/neuonc/not112
14. Kocher M., Soffiotti R., Abacioglu U. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655

Вклад авторов

А.Г. Чиж: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи;
А.Г. Жуковец, П.Д. Демешко: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;
Ю.Н. Грачев, С.Л. Поляков: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contribution

A.G. Chyzh: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing;
A.G. Zhukovets, P.D. Demeshko: development of conception and study design, scientific editing, scientific advice;
Yu.N. Grachev, S.L. Polyakov: scientific editing, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors:

А.Г. Чиж / A.G. Chyzh: <https://orcid.org/0000-0003-0182-2308>
П.Д. Демешко / P.D. Demeshko: <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>
А.Г. Жуковец / A.G. Zhukovets: <https://orcid.org/0000-0001-5946-9100>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the ethics of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 01.07.2022. Принята к публикации: 10.10.2022.

Article submitted: 01.07.2022. Accepted for publication: 10.10.2022.