

На правах рукописи

РОЩИНА КРИСТИНА ЕВГЕНЬЕВНА

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА
ПОЧКИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Стилиди Иван Сократович**)

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Бекашев Али Хасьянович

доктор медицинских наук

Банов Сергей Михайлович

Официальные оппоненты:

Гуляев Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель нейрохирургического отделения №5, руководитель научно-исследовательской лаборатории интегративных нейрохирургических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зайцев Антон Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» ноября 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, нейрохирургии и радиотерапии. Рак почки (РП) занимает одно из ведущих мест среди всех солидных опухолей, метастазирующих в головной мозг (ГМ). По данным канцер-регистра, метастазы в головном мозге (МГМ) развиваются у 2% – 16% пациентов с диагнозом РП. Частота выявления МГМ у пациентов РП увеличивается в связи с улучшением методов нейровизуализации, усовершенствованием противоопухолевого лекарственного лечения и, соответственно, с увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов. По данным последних исследований, частота поражения ГМ в целом по популяции пациентов с диагнозом РП составляет 1,48% и возрастает до 10,84% в случае генерализации болезни (Lamba N., 2021).

Метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости пациентов с неоперабельными МГМ не превышает 2-х месяцев, поэтому эффективная лекарственная противоопухолевая терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение как для прогноза, так и для сохранения качества жизни пациентов (Lippitz B., 2014).

Основными методами лечения пациентов с МГМ являются нейрохирургическая резекция (НХР), радиотерапия (стереотаксическая радиотерапия, облучение всего головного мозга) и лекарственная противоопухолевая терапия (Riccardo S., 2017).

Целями НХР у пациентов с МГМ РП являются обеспечение локального контроля метастатических очагов, уменьшение неврологической симптоматики, ликвидация угрожающих жизни состояний, уменьшение риска смерти от интракраниальной прогрессии, сохранение качества жизни и увеличение общей выживаемости (ОВ) в отдельных клинических случаях (Лошаков В.А., 2004, 2012; Олюшин В.Е., 2006; Vogelbaum M., 2006).

В большинстве онкологических центров показаниями к НХР являются наличие у пациентов высокого функционального статуса, стабилизация экстракраниальных метастазов и наличие одиночного или ограниченного (2–4 очага) метастатического поражения ГМ. В последние годы показания к НХР расширяются, поскольку сохранение качества жизни пациентов с МГМ, стабилизация и улучшение функционального и неврологического статусов являются такими же важными задачами нейрохирургии, как и увеличение ОВ (Lippitz B., 2014).

Однако в настоящее время отсутствуют рекомендации о целесообразности выполнения НХР у пациентов с множественными МГМ РП при наличии экстракраниальных метастазов,

также не определена роль выполнения en-блок-резекции в отношении локального контроля (Stark A., 2011).

Расширение показаний к НХР, гетерогенность популяции пациентов с МГМ РП, определяющая широкий диапазон выживаемости пациентов после проведения НХР, совершенствование противоопухолевого лекарственного лечения определяют необходимость создания алгоритма лечения пациентов с МГМ РП, что позволит обеспечить индивидуализацию лечения и улучшить результаты.

В связи с этим требуется определение клинических ситуаций, в которых НХР имеет максимальную эффективность с точки зрения общей выживаемости и локального контроля. Для решения этой задачи применяются различные инструменты прогноза ОБ, позволяющие классифицировать пациентов с МГМ РП в группы, различающиеся по прогнозу общей выживаемости (Gaspar L., 1997; Sperduto P., 2008, 2012).

Было разработано несколько прогностических шкал, таких как RTOG RPA, GPA, SIR, BS-VM, для определения прогноза ОБ после нейрохирургической резекции или радиотерапии у пациентов с МГМ. Однако большинство из них имеют ограничения. Имеющиеся шкалы (RPA и BS-VM) не включают в себя число МГМ как фактора прогноза. В других инструментах прогноза (RPA, GPA) не учитывается тип первичной опухоли. Следовательно, данные шкалы имеют ряд недостатков, затрудняя их практическое применение, что определяет поиск факторов прогноза ОБ, локальных рецидивов и дистантных метастазов у пациентов после проведения НХР, поскольку позволит классифицировать пациентов в группы различного прогноза общей выживаемости, дистантного метастазирования и локальных рецидивов.

Для снижения риска локального рецидива после проведения НХР рекомендуется проведение послеоперационной радиотерапии ложа удаленной опухоли (Hara W., 2009; Ветлова Е.Р., 2017).

По данным исследований, послеоперационная радиотерапия снижает частоту развития локальных рецидивов и увеличивает выживаемость этой группы пациентов (Verma J., 2013). Однако не определены конкретные клинические ситуации, где роль и эффективность послеоперационной радиотерапии обоснованы.

По имеющимся данным клинических исследований, наличие экстракраниальных метастазов является фактором неблагоприятного прогноза ОБ пациентов с МГМ РП, поэтому эффективность противоопухолевого лекарственного лечения является важным фактором контроля экстракраниальной болезни. Лечение пациентов с МГМ РП улучшено за счет внедрения в клиническую практику таргетной и иммунотерапии, которые существенно увеличили выживаемость пациентов (Chamberlain M.C., 2017).

Имеющиеся данные исследований демонстрируют увеличение ОВ и снижение риска развития дистантных метастазов у пациентов с МГМ (Cochran D., 2012; Bates J., 2017).

Однако следует отметить, что влияние лекарственной противоопухолевой и таргетной терапии на ОВ и развитие новых (дистантных метастазов) в головном мозге у пациентов после проведения НХР не установлено, что является актуальной задачей.

Таким образом, для улучшения результатов лечения пациентов с МГМ РП после проведения НХР необходимо создание лечебного алгоритма применения НХР с учетом клинических факторов прогноза, эффективности противоопухолевого лекарственного лечения и радиотерапии, что позволит в полной мере обеспечить индивидуализацию лечения в этой когорте пациентов.

Цель исследования

Улучшить результаты комплексного лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после проведения нейрохирургической резекции.

Задачи исследования

1. Изучить показатели общей выживаемости и интракраниальной прогрессии (локальных рецидивов, дистантных метастазов) у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции.
2. Установить влияние клинических, рентгенологических и лечебных факторов на общую выживаемость у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге.
3. Определить значимые факторы прогноза интракраниальной прогрессии (локальных рецидивов, дистантных метастазов) у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после проведения нейрохирургической резекции метастазов в головном мозге.
4. Изучить динамику неврологического статуса у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после проведения нейрохирургической резекции.
5. На основании полученных результатов разработать алгоритм применения нейрохирургической резекции у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (текущей и ретроспективной информации преимущественно обзорно-аналитического характера), характеризующих проблему лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, накоплении фактических данных о результатах комплексного лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, систематизации полученных данных, статистическом анализе результатов и формировании выводов исследования. Решение поставленных задач в работе осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа, а также посредством анализа

структуры, динамики и графической интерпретации результатов лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования, согласно которому из информационной базы данных извлечены клинические данные 114 пациентов РП, получивших нейрохирургическую резекцию в нейрохирургическом (нейроонкологическом) отделении ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 1987 г. по 2021 г. Информационная база пациентов является специализированной и включает все необходимые данные пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, получивших нейрохирургическую резекцию.

Критериями включения в исследование были: пациенты с впервые выявленными метастазами рака почки в головном мозге, которые получили комплексное лечение (нейрохирургическая резекция, стереотаксическая радиотерапия, лекарственная противоопухолевая терапия), установленный первичный очаг, морфологическое подтверждение диагноза, наличие данных об общей выживаемости на момент последнего наблюдения.

Научная новизна

В представленной работе установлены факторы прогноза общей выживаемости, локального рецидива и дистантного метастазирования у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции.

Установлена эффективность проведения таргетной терапии и иммунотерапии после проведения нейрохирургической резекции у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге в отношении увеличения общей выживаемости и снижения риска развития дистантных метастазов.

Показано значение выполнения en-блок-резекции метастатического очага в головном мозге для снижения риска рецидива в послеоперационном ложе. Установлена эффективность послеоперационной радиотерапии для снижения риска локального рецидива в группе пациентов с фрагментарным удалением метастатического очага.

Разработан алгоритм применения нейрохирургической резекции у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге с учетом прогноза общей выживаемости, интракраниальной прогрессии, эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, послеоперационной стереотаксической радиотерапии и повторной нейрохирургической резекции.

Теоретическая и практическая значимость

В исследуемой когорте пациентов установлены факторы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантного метастазирования после проведения нейрохирургической

резекции у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, анализ которых позволил создать шкалу прогноза, которую необходимо учитывать при планировании лечения.

Нейрохирургическую резекцию необходимо проводить в сочетании с противоопухолевым лекарственным лечением. Показана высокая эффективность комбинации таргетной терапии/иммунотерапии (анти-PD-L1) и нейрохирургической резекции.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге с учетом факторов прогноза общей выживаемости, интракраниальной прогрессии, что позволяет оптимизировать применение лекарственной противоопухолевой терапии и радиотерапии.

Полученные результаты работы могут быть использованы при создании рекомендаций по лечению пациентов с метастазами рака почки в головном мозге.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: ведение и лечение пациентов, проведение аналитического обзора литературных данных, подготовка цели и задач исследования, разработка дизайна, сбор данных из первичной медицинской документации, статистический анализ клинических данных пациентов, обобщение и систематизация результатов исследования, формулировка выводов и оформление диссертационной работы, подготовка публикаций по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация Роциной Кристины Евгеньевны соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п. 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Для прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов после проведения нейрохирургической резекции необходимо использовать разработанную шкалу прогноза.

2. Лекарственная противоопухолевая терапия у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге в комбинации с нейрохирургической резекцией позволяет обеспечить увеличение показателей общей выживаемости.

3. Установлено, что выполнение en-блок-резекции является оптимальным методом, обеспечивающим снижение частоты локальных рецидивов в послеоперационном ложе. Проведение послеоперационной стереотаксической радиотерапии ложа удаленной опухоли в этой группе пациентов не обеспечивает увеличение показателей локального контроля в сравнении с группой проведения только нейрохирургической резекции.

4. Проведение послеоперационной стереотаксической радиотерапии показано пациентам с фрагментарным удалением метастатического очага в головном мозге, поскольку снижет риск локального рецидива в послеоперационном ложе только в этой группе пациентов.

5. Разработан алгоритм применения нейрохирургической резекции у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге с учетом прогноза общей выживаемости, интракраниальной прогрессии, эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, послеоперационной стереотаксической радиотерапии и повторной нейрохирургической резекции.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в клинической работе отделения нейрохирургического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении от 14 декабря 2022 года), а также используются в клинической практике отделения радиотерапии в центре «Гамма-Нож г. Москва» и отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27.04.2022 – 29.04.2022), VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022» (27.06.2022 – 03.07.2022), V Юбилейного международного форума онкологии и радиотерапии (19.09.2022 – 23.09.2022), IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2023» (03.07.2023 – 08.07.2023), IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2023» (03.07.2023 – 08.07.2023).

Апробация диссертации состоялась 21 декабря 2022 г. на совместной научной конференции с участием отделения нейрохирургического, отделения радиотерапии, онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи, в том числе 2 статьи – в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования больных, анализа и

обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 159 источников, приложений. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В анализ включены клинические данные 114 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу выявленных метастазов в головном мозге рака почки в период с 1987г. по 2021г.

В исследуемой популяции пациентов было 77 (67,5%) мужчин и 37 (32,4%) женщин. Медиана возраста – 58,5 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 56,9–60,2 лет).

Для оценки функционального состояния пациентов, включенных в исследование, использовался индекс Карновского (ИК). У 90 (78,9%) пациентов отмечался высокий функциональный статус (ИК 80% – 100%), у 24 (21%) – низкий функциональный статус (ИК 50% – 70%). Низкий функциональный статус пациентов был обусловлен наличием неврологического дефицита.

Нефрэктомия выполнена у 80 (70,1%) пациентов. Первичный очаг не удален у 34 (29,8%) пациентов и у 1 (0,8%) пациента выполнена биопсия первичной опухоли с целью верификации диагноза.

По данным гистологического исследования первичного очага, только у 1 (0,8%) пациента отмечался хромофобный тип рака, у 113 пациентов – светлоклеточный тип РП.

В анализируемой популяции у пациентов диагностировано 238 метастатических очагов в ГМ, из которых 136 очагов подвергнуты НХР с применением микрохирургической техники одного или нескольких МГМ.

Синхронные МГМ диагностированы у 15 (13,1%) пациентов, метахронные – у 99 (86,8%) пациентов. Диапазон диаметра резецированных МГМ составил 1–7 см. Медиана времени развития метастазов в головном мозге от установки онкологического диагноза составила 20,1 месяцев (95% ДИ 12,0 – 29,4).

У 68 (59,6%) пациентов выявлен единичный метастаз в головном мозге, олигометастазы (2–4 очага) – у 33 (28,9 %) пациентов и множественные метастазы (более 4 очагов) – у 13 (11,4%) пациентов.

Еп-блок-резекция выполнена у 102 (89,4%) пациентов, а тотальное удаление путем фрагментирования метастатического очага в головном мозге – у 12 (10,5%) пациентов.

Нейрохирургическая резекция считалась радикальной при полном удалении всего метастатического очага в ГМ в пределах здоровых тканей.

Экстракраниальный статус болезни был известен у 82 (71,9%) пациентов на момент проведения нейрохирургической резекции, из них у 45 (54,8%) пациентов были зафиксированы экстракраниальные метастазы. Наиболее часто метастазы локализовались в костях, легких, надпочечниках и лимфатических узлах (забрюшинных, шейных, средостенных).

Из 114 пациентов, подвергшихся нейрохирургической резекции, послеоперационная СРТ была проведена у 40 (35,0%) пациентов. При объеме послеоперационной полости до 8 см³ проводилась СРТ в режиме радиохирургии с дозой от 16–20 Гр. При наличии полостей объемом 8 см³ и более проводилась СРТ в режиме гипофракционирования.

На момент нейрохирургической резекции МГМ системную противоопухолевую терапию получали 56 (49,1%) пациентов.

На момент проведения нейрохирургической резекции неврологический дефицит отмечался у 84 (73,6 %) пациентов, из них у 62 (63,2%) выявлены признаки внутричерепной гипертензии.

Локальное лечение интракраниальной прогрессии после проведения НХР проведено у 50 (43,8%) пациентов, из них у 41 (35,9%) пациента проведена стереотаксическая радиотерапия, а 9 (7,8%) пациентам выполнена повторная нейрохирургическая резекция МГМ с последующим проведением радиотерапии (облучение всего головного мозга (ОВГМ) или стереотаксическая радиотерапия).

Системная противоопухолевая лекарственная терапия по поводу интракраниальной прогрессии проводилась у 87 (76,3%) пациентов.

Осложнения после проведения нейрохирургической резекции отмечались у 46 (40%) пациентов, из них у 37 (32,4%) – кровоизлияние, у 6 (5,2%) – перифокальный отек и у 3 (2,6%) – судорожный приступ. Радионекроз, как осложнение после проведения СРТ, выявлен у 2 (1,75%) пациентов.

Методика проведения нейрохирургической резекции

Нейрохирургическая резекция производилась в условиях операционного блока нейрохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все операции проводились с использованием микрохирургической техники и интраоперационной нейронавигации. Резекция метастатического очага в ГМ выполнялась при наличии крупного очага (более 3 см в максимальном диаметре) или при наличии метастатического очага любого размера, вызывающего прогрессирующую неврологическую симптоматику.

В большинстве случаев выполнялось тотальное удаление (en-блок-резекция) с перифокальной и периваскулярной зонами (глубина опухолевой инвазии до 3 мм; зона патологических сосудов до 5 мм), в случаях близости к функционально значимым зонам выполнялась фрагментарная резекция.

Статистические методы исследования

Анализируемыми клиническими событиями являлись:

1. Общая выживаемость: время от проведения первичного лечения по поводу выявленных МГМ до даты последнего наблюдения или смерти.
2. Выживаемость без локального рецидива: время от даты проведения нейрохирургической резекции до даты развития рецидива или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия.
3. Выживаемость без дистантного метастазирования: время от проведения нейрохирургической резекции до даты регистрации новых метастатических очагов в мозге или до даты последнего наблюдения в случае их отсутствия.

Клиническими факторами, потенциально влияющими на общую выживаемость, были возраст, пол, функциональный статус (индекс Карновского), число МГМ, кровоизлияние в МГМ, неврологический дефицит, экстракраниальный статус и максимальный диаметр очага.

Лечебными факторами, потенциально влияющими на общую выживаемость, были проведение лекарственной терапии (таргетная терапия, иммунотерапия (анти-PD-L1/интерферон), наличие послеоперационной радиотерапии, тип резекции, число удаленных очагов и нефрэктомия в анамнезе.

В исследовании проведена оценка влияния клинических и лечебных факторов пациентов на общую выживаемость, локальный рецидив, дистантное метастазирование.

Продолжительность жизни оценивали с проведения нейрохирургической резекции до последнего дня наблюдения или смерти. Для определения степени достоверности результатов полученные данные подвергнуты обработке по критериям χ -квадрат. Достоверными считались различия с вероятностью различия не менее 95% ($p < 0,05$). Графики продолжительности жизни были вычислены по методу Каплана-Майера. Для сравнения графиков выживаемости пользовались log-rank test. Мультивариантный анализ производился по методу Сох (модель пропорциональных рисков Кокса). Коэффициенты в математической модели, а также границы доверительных интервалов рассчитывались с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.5.1).

Результаты исследования

Общая выживаемость

В анализ общей выживаемости включены клинические данные 102 (89,5%) из 114 пациентов, у которых доступны данные о выживаемости. Из них 80 (78,4%) пациентов умерли, а 22 (21,5%) пациента продолжали наблюдаться на момент последнего наблюдения. Медиана общей выживаемости пациентов после нейрохирургической резекции составила 13,8 месяцев (95% ДИ 10,2–18,6). Общая выживаемость на сроках 12, 24, 36 и 60 месяцев составила 54,4%, 34,4%, 30,8% и 19% соответственно (Рисунок 1).

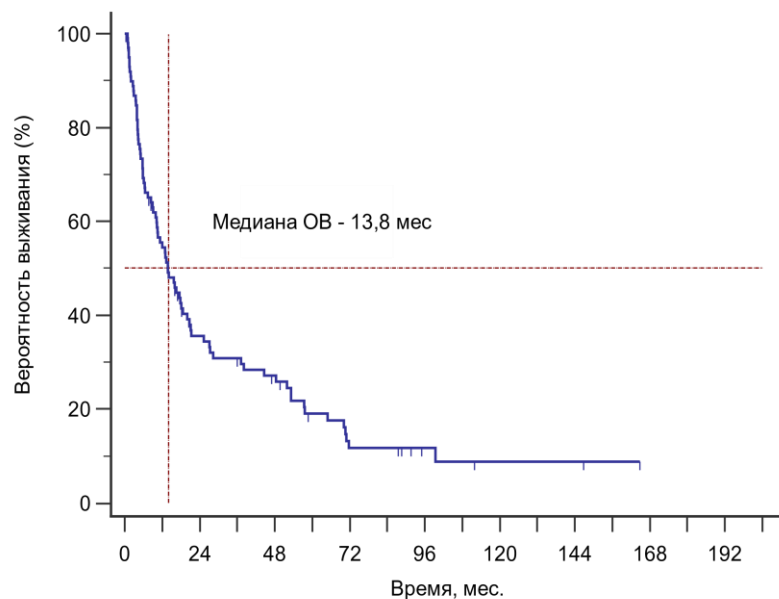


Рисунок 1 – Диаграмма общей выживаемости пациентов

Анализ клинических факторов прогноза общей выживаемости

Проведен статистический анализ влияния на общую выживаемость следующих клинических факторов: возраст пациентов на момент проведения НХР, пол, наличие кровоизлияния в головном мозге, функциональный статус (индекс Карновского), число МГМ, неврологический дефицит, экстракраниальный статус болезни.

По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза лучшей выживаемости были высокий функциональный статус (индекс Карновского $\geq 80\%$ ($p < 0,0001$)), ограниченное (≤ 3 -4 очагов) метастатическое поражение головного мозга ($p = 0,0244$) и отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0004$). Возраст пациентов ($p = 0,1389$), пол ($p = 0,7426$), кровоизлияние в головном мозге ($p = 0,7309$), наличие неврологического дефицита ($p = 0,6348$) не являются статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости.

Для уточнения набора факторов, влияющих на общую выживаемость, проведен многофакторный анализ (регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса). По результатам анализа статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости остались высокий функциональный статус (индекс Карновского $\geq 80\%$ (ОР – 0,17; 95% ДИ 0,09–0,32; $p < 0,0001$)) и отсутствие экстракраниальных метастазов (ОР – 0,50; 95% ДИ 0,30–0,85; $p = 0,0107$). Результаты однофакторного и многофакторного анализа общей выживаемости пациентов в зависимости от анализируемых клинических факторов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ клинических факторов, связанных с общей выживаемостью

	Число пациентов абс. (%)	12 мес. ОВ	24 мес. ОВ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отношение рисков	р	Отношение рисков	р
Возраст >60	45	52,3%	29,9%	1,41	0,1389	–	–
Возраст ≤ 60	57	56,1%	40,1%	реф.		–	–
Пол (муж)	68	50,4%	38,6%	0,92	0,7426	–	–
Пол (жен)	34	62,6%	29,5%	реф.		–	–
Функц. статус (ИК ≤ 70)	23	45,5%	0,0%	34,09	<0,0001	реф.	<0,0001
Функц. статус (ИК ≥ 80)	79	69,1%	46,1%	реф.		0,17	
Число МГМ (≤ 3)	91	58,0%	39,2%	0,37	0,0244	–	–
Число МГМ (≥ 4)	11	27,3%	0,0%	реф.		–	–
Кровоизлияние (есть)	35	48,7%	39,0%	1,08	0,7309	–	–
Кровоизлияние (нет)	67	57,5%	31,9%	реф.		–	–
Невр. дефицит (есть)	13	66,7%	41,7%	1,16	0,6348	–	–
Невр. дефицит (нет)	89	52,6%	33,3%	реф.		–	–
ЭКМ (есть)	37	47,1%	18,9%	0,35	0,0004	реф.	0,0107
ЭКМ (нет)	45	71,9%	56,4%	реф.		0,50	

Таким образом, факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после выполнения НХР, были функциональный статус пациента и экстракраниальный статус болезни.

Из 114 пациентов полный набор клинических факторов, необходимых для создания шкалы прогноза ОВ, был доступен у 82 пациентов, на основе которых была создана шкала прогноза ОВ. Клиническим факторам, в зависимости от влияния на общую выживаемость по данным многофакторного анализа, присваивались 0 или 1 балл. У каждого пациента установлена сумма баллов прогноза, которая варьировала от 0 до 2. Пациенты с суммой баллов 0–1 были отнесены в группу неблагоприятного прогноза (n=40; 48,8%), а с суммой баллов 2 – в группу благоприятного прогноза (n=42; 51,2%).

Показатели общей выживаемости пациентов в группах различного прогноза общей выживаемости представлены на рисунке 2.

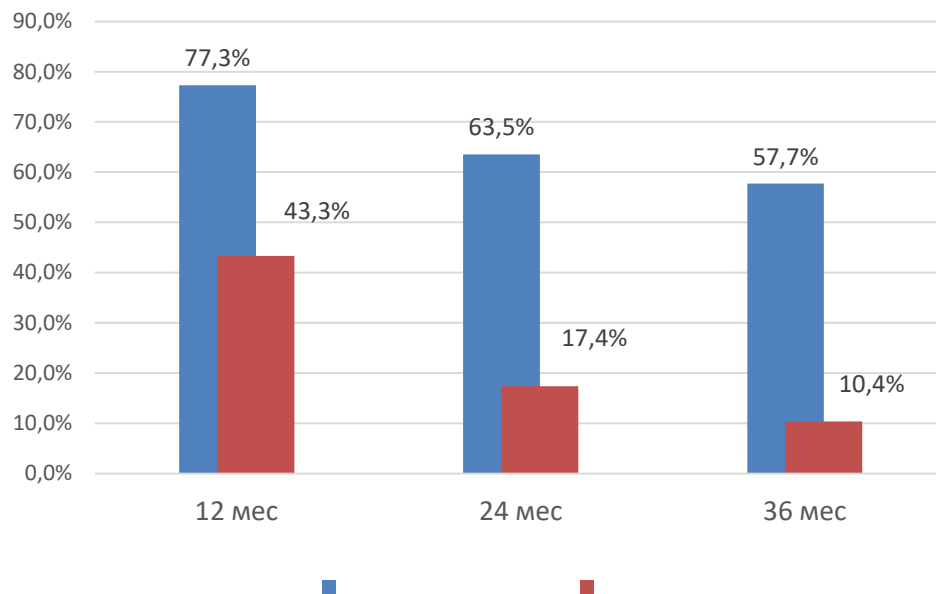


Рисунок 2 – Общая выживаемость в соответствии со шкалой прогноза

Таким образом, создана шкала прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ РП после проведения НХР, позволяющая классифицировать пациентов в различные группы прогноза общей выживаемости.

Анализ лечебных факторов, влияющих на общую выживаемость

Проведен статистический анализ влияния лечебных факторов на общую выживаемость в группах пациентов с наличием или отсутствием лекарственной противоопухолевой терапии, с наличием или отсутствием нефрэктомии в анамнезе, количества удаленных МГМ (1 или 2 и более очага) и типа резекции МГМ (фрагментарное удаление или en-блок-резекция).

По данным многофакторного анализа, лучшая выживаемость после проведения нейрохирургической резекции была достигнута у пациентов с наличием нефрэктомии в анамнезе (ОР – 0,45; 95% ДИ 0,18–0,61; $p=0,0003$), в случае проведения таргетной (ОР – 0,33; 95% ДИ 0,15–0,71; $p=0,0048$) или иммунотерапии (ОР – 0,04; 95% ДИ 0,004–0,31; $p=0,0023$). Число удаленных МГМ (ОР – 0,71; 95% ДИ 0,39–1,26; $p=0,2454$) и тип резекции МГМ (ОР – 0,86; ДИ 95% 0,41–1,80; $p=0,6949$) не влияют на показатели ОВ после НХР у пациентов с метастазами РП в головном мозге (Таблица 2).

Таблица 2 – Анализ лечебных факторов, связанных с общей выживаемостью

	Число пациентов абс. (%)	12 мес. ОВ	24 мес. ОВ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отношение рисков	p	Отношение рисков	p
Без лек. лечения	11	20,0%	10,0%	реф.	0,0001	реф.	
Интерферонотерапия	10	50,0%	10,0%	0,54		0,56	0,152
Таргетная терапия	62	60,0%	37,9%	0,35		0,33	0,0048
Иммунотерапия (анти-PDL-1)	11	87,5%	87,5%	0,04		0,04	0,0023
Нефрэктомия (есть)	72	65,3%	45,1%	0,25	0,0002	0,45	0,0003
Нефрэктомия (нет)	22	28,6%	5,7%	реф.		реф.	
Число удаленных МГМ (1)	82	54,9%	36,6%	0,70	0,2454	0,71	0,2454
Число удаленных МГМ (≥ 2)	20	52,6%	26,3%	реф.		реф.	
Еп-блок-резекция	92	53,8%	36,3%	0,86	0,6949	0,86	0,6949
Фрагментарная резекция	10	60,0%	20,0%	реф.		реф.	

Таким образом, установлены статистически значимые факторы благоприятного прогноза общей выживаемости: высокий функциональный статус и отсутствие экстракраниальных метастазов. Лучшие показатели выживаемости были достигнуты в группе пациентов с наличием нефрэктомии в анамнезе и с проведением таргетной или иммунотерапии после выполнения НХР.

Локальные рецидивы в послеоперационной полости

Локальные рецидивы в послеоперационном ложе после проведения нейрохирургической резекции зарегистрированы у 24 (21%) из 114 пациентов. Медиана времени до развития локального рецидива не достигнута. Частота локального рецидива на сроках 6, 12 и 24 месяцев составила 13,5%, 26,3% и 34,2% соответственно (Рисунок 3).

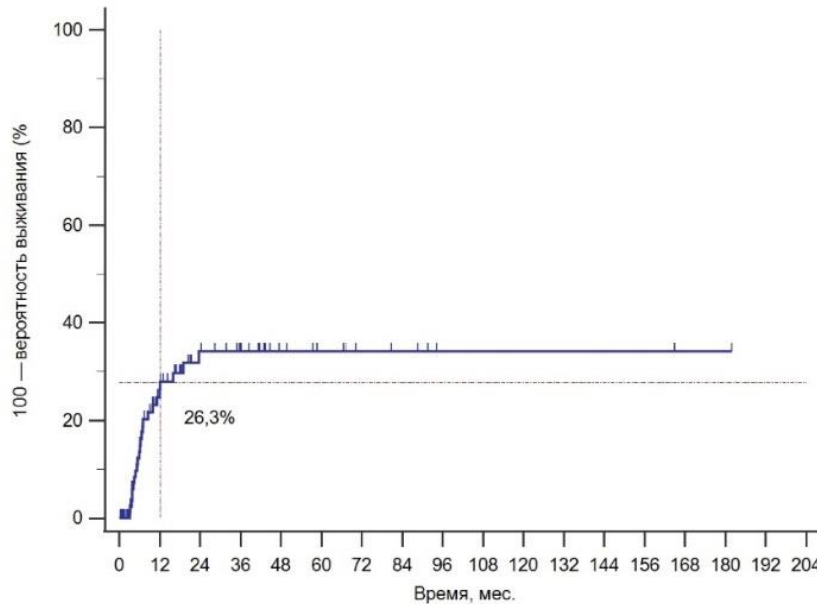


Рисунок 3 – Частота локальных рецидивов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

Анализ клинических факторов прогноза локального рецидива

Оценка прогноза риска локального рецидива в послеоперационном ложе проведена с учетом максимального диаметра метастатического очага (до ≤ 2 см в сравнении с очагами > 2 см и более) и наличия кровоизлияния (есть в сравнении с его отсутствием).

Результаты однофакторного и многофакторного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Анализ клинических факторов, связанных с высоким риском локальных рецидивов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

	Число пациентов абс. (%)	12 мес. ЛР	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
			Отношение рисков	p	Отношение рисков	p
Кровоизлияние (есть)	37	27,6%	0,88	0,7795	—	—
Кровоизлияние (нет)	77	21,2%	реф.		—	—

Объем очага (≥ 2 см в диаметре)	51	57,1%	13,97	< 0,0001	10,69	<0,0001
Объем очага (< 2 см в диаметре)	63	7,0%	реф.		реф.	

Показано, что статистически значимым фактором прогноза высокого риска развития локального рецидива является наличие очагов с максимальным диаметром ≥ 2 см (ОР – 13,97; 95% ДИ 3,89–29,36; $p < 0,0001$).

Наличие кровоизлияния в метастатическом очаге не влияло на риск развития локального рецидива после нейрохирургической резекции (ОР – 0,88; 95% ДИ 0,3831–2,0536; $p = 0,7795$).

Анализ лечебных факторов, влияющих на развитие локальных рецидивов

В анализ влияния лечебных факторов на развитие локального рецидива в послеоперационной полости включены: тип резекции метастатического очага (фрагментарное удаление или en-блок-резекция), проведение послеоперационной СРТ (есть в сравнении с отсутствием), проведение лекарственной противоопухолевой терапии (без лекарственного лечения, таргетной терапии и ИКТ) (Таблица 4).

Высокий риск развития локального рецидива был в группе пациентов с фрагментарной резекцией опухолевого очага (ОР – 6,25; ДИ 95% 4,64–15,89; $p < 0,0001$). Проведение лекарственной противоопухолевой терапии (ОР – 0,99; ДИ 95% 0,08–12,31; $p = 0,98$) или послеоперационной СРТ (ОР – 0,61; ДИ 95% 0,21–1,72; $p = 0,3613$) не были связаны с показателями локального контроля в послеоперационном ложе.

Таблица 4 – Анализ лечебных факторов, связанных с низким риском локальных рецидивов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

	Число пациентов абс. (%)	12 мес. ЛР	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
			Отношение рисков	p	Отношение рисков	p
Вид удаления очага (фрагментарная резекция)	12	69,0%	27,25	<0,0001	6,25	0,0001
Вид удаления очага (en-блок-резекция)	102	21,0%	реф.		реф.	
Послеоп. СРТ (есть)	40	19,2%	реф.	0,3411	0,61	0,3613
Послеоп. СРТ (нет)	74	31,5%	0,65		реф.	

Без лек. лечения	11	33,2%	реф.	0,1522	0,99	0,98
Интерферонотерапия	10	12,5%	2,36		4,84	0,063
Таргетная терапия	74	10,2%	0,80		1,65	0,5069
Иммунотерапия (анти-PDL-1)	11	11,1%	0,67		реф.	

В представленном исследовании проведен анализ эффективности послеоперационной стереотаксической радиотерапии в группах пациентов с ep-блок и фрагментарной резекцией метастатического очага. Установлено, что проведение СРТ статистически значимо снижает частоту локальных рецидивов в группе пациентов с фрагментарной резекцией очага ($p=0,0418$), но не в группе пациентов с ep-блок резекцией.

В таблице 5 представлены результаты проведенного анализа по оценке эффективности послеоперационной стереотаксической радиотерапии в зависимости от типа резекции метастатического очага в головном мозге.

Таблица 5 – Эффективность послеоперационной радиотерапии в зависимости от типа резекции метастатического очага в головном мозге

	Тип резекции МГМ			
	Фрагментарная резекция (n=12)		Ep-блок-резекция (n=102)	
	СРТ есть (n=4)	СРТ нет (n=8)	СРТ есть (n=36)	СРТ нет (n=66)
Локальный контроль МГМ	n=4 (100,0%)	n=1 (12,5%)	n=31 (86,1%)	n=54 (81,8%)
Локальный контроль МГМ на сроке 12 мес.	100%	14,30%	79%	76,40%
	P = 0,0418		P = 0,9601	

Дистантные метастазы

Анализ клинических факторов прогноза развития дистантных метастазов в головном мозге

Дистантные метастазы в ГМ развились у 31 (27,2%) из 114 пациентов. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после

нейрохирургической резекции не достигнута. Число дистантных метастазов на сроке 6, 12 и 24 месяцев составило 15,5%, 24,1% и 35,8%, соответственно.

Проведен статистический анализ влияния на дистантное метастазирование следующих клинических факторов: возраста пациентов на момент проведения нейрохирургической резекции, пола, наличия кровоизлияния в головном мозге, неврологического дефицита, функционального статуса (индекс Карновского) пациента, числа МГМ и экстракраниальный статус болезни на момент выявления МГМ.

По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза низкого риска развития дистантных метастазов были высокий функциональный статус (индекс Карновского $\geq 80\%$ ($p=0,0078$)), ограниченное (≤ 3 очагов) метастатическое поражение головного мозга ($p=0,0015$) и отсутствие экстракраниальных метастазов ($p=0,0042$). Возраст пациентов ($p=0,7923$), пол ($p=0,433$), кровоизлияние в головном мозге ($p=0,322$), наличие неврологического дефицита ($p=0,8642$) не являются статистически значимыми факторами прогноза дистантного метастазирования.

По результатам проведенного многофакторного анализа статистически значимым фактором прогноза высокого риска дистантного метастазирования является только множественное метастатическое (≥ 4 очагов) поражение головного мозга (ОР – 3,27; ДИ 95% 1,50–7,12; $p=0,0028$).

Таким образом, факторами, влияющими на развитие дистантных метастазов в головном мозге после проведения НХР, являются дооперационное число метастазов в головном мозге.

Анализ лечебных факторов, влияющих на развитие дистантных метастазов в головном мозге

Проведен статистический анализ влияния лечебных факторов на дистантное метастазирование в группах пациентов с наличием или отсутствием лекарственной противоопухолевой терапии, наличия нефрэктомии (есть или нет) в анамнезе, количества удаленных МГМ (1 или 2 и более очага) и типа резекции МГМ (фрагментарное удаление или en-блок-резекция).

По данным многофакторного анализа, лучшая выживаемость без развития дистантных метастазов после НХР была достигнута у пациентов с проведением таргетной (ОР – 0,21; 95% ДИ 0,09–0,49; $p=0,0003$) и иммунной терапии (ОР – 0,06; 95% ДИ 0,0085 до 0,54; $p=0,0116$). Наличие нефрэктомии в анамнезе, число удаленных МГМ и тип резекции МГМ не были статистически значимыми факторами прогноза риска развития дистантных метастазов.

Таким образом, установлены статистически значимые факторы прогноза высокого риска развития дистантных метастазов: множественное метастатическое (≥ 4 очагов) поражение головного мозга ($p=0,0028$). Лучшие показатели выживаемости без развития дистантных

метастазов были достигнуты в группе пациентов с проведением таргетной терапии после проведения НХР.

Динамика неврологического дефицита и функционального статуса у пациентов с МГМ РП после нейрохирургической резекции

На момент проведения НХР низкий (индекс Карновского $\leq 70\%$) и высокий (индекс Карновского $\geq 80\%$) функциональный статус был у 24 (21%) и 90 (78,9%) пациентов соответственно. На момент последнего наблюдения данные о функциональном статусе были доступны только у 92 пациентов: из них низкий и высокий функциональный статус был у 15 (16,3%) и 77 (83,6%) пациентов соответственно. Отсутствие изменений было у 12 (13,0%) пациентов, ухудшение функционального статуса – у 6 (6,5%) пациентов и улучшение – у 74 (80,4%) пациентов. Всем пациентам с диагностированными МГМ РП назначался дексаметазон в дозе от 4 до 24 мг/сутки как до, так и после НХР. Регресс симптоматики наблюдался в течение 1–4 суток, в ряде случаев требовалось увеличение дозы дексаметазона от начальной. Окончательная оценка неврологического дефицита проводилась после нейрохирургической резекции на 5–7 сутки либо через 1–2 недели после окончания консервативного лечения (радиотерапия/лекарственная противоопухолевая терапия). После нейрохирургической резекции в подавляющем большинстве случаев – 109 (95,6%) из 114 – наблюдался регресс неврологической симптоматики от полного в 59 (54,1%) случаях до частичного регресса в 50 (43,8%) случаях. Нарастание дефицита отмечено в 3 (2,6%) случаях, а отсутствие эффекта от лечения отмечено в 2 (1,75%) случаях. В одном случае нарастание неврологического дефицита связано с повреждением структур мозжечка во время резекции, в двух других – развитие гематомы в послеоперационном ложе.

Резюмируя данные проведенного исследования, можно сделать вывод, что проведение нейрохирургической резекции позволяет добиться быстрого регресса неврологической симптоматики и сохранения и/или улучшения функционального статуса пациентов.

Послеоперационные осложнения

По данным МРТ-исследования, из всех пациентов, подвергшихся НХР (n=114), послеоперационные осложнения отмечались у 47 пациентов. Наиболее частым осложнением являлось кровоизлияние, отмечалось в 32,4% случаев, перифокальный отек головного мозга – 5,2%, гемипарез – 0,8%, судорожный приступ – 2,6% случаев. Лечение осложнений осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями.

Алгоритм лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

Основываясь на полученных данных проведенного исследования, был разработан алгоритм применения НХР у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, который

определяет порядок выбора лечебных опций для достижения оптимального результата (Рисунок 4).

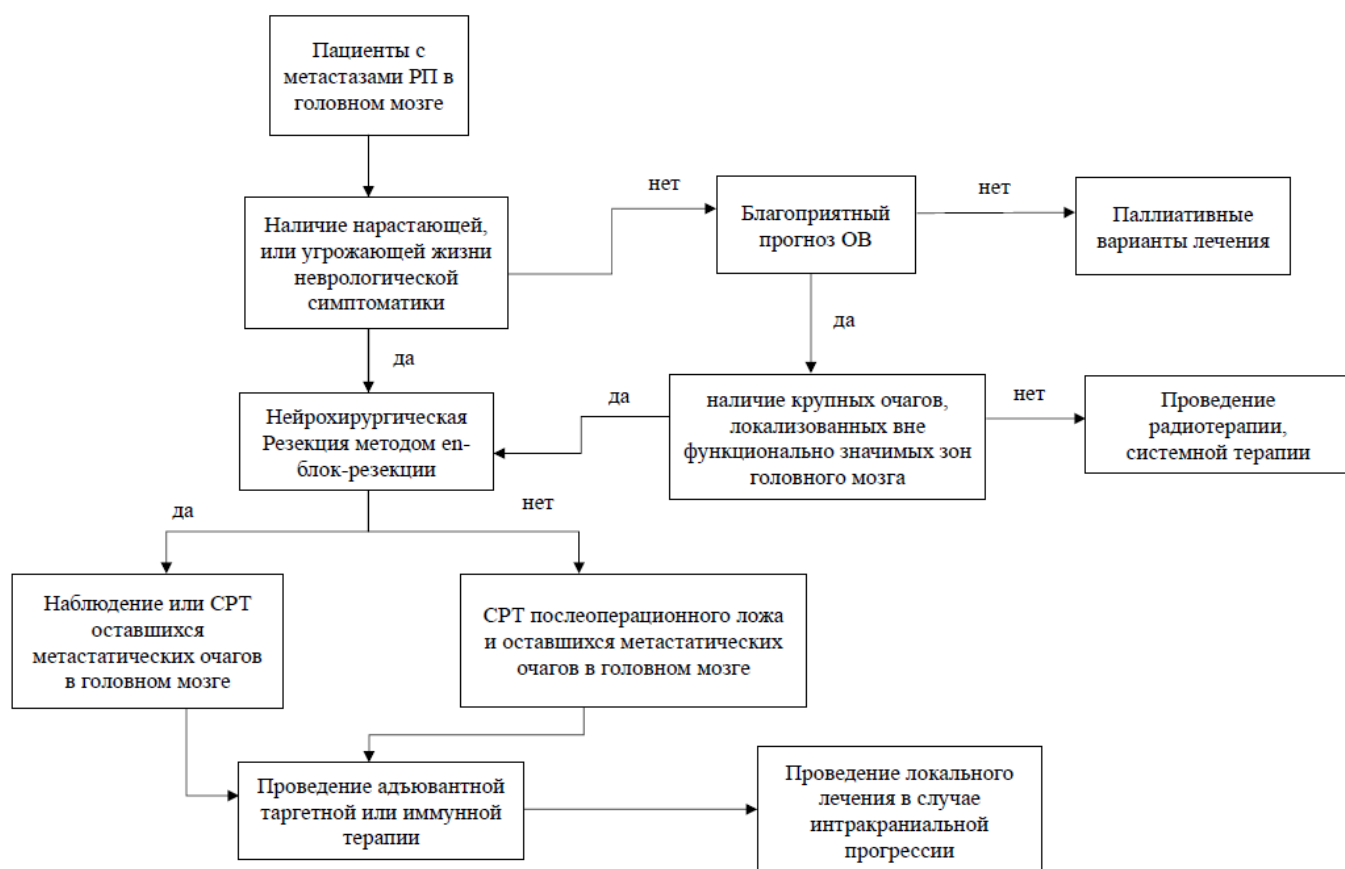


Рисунок 4 – Алгоритм лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

Выводы

1. Нейрохирургическая резекция у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге обеспечивает хорошие показатели общей выживаемости (54,4%, 34,4% и 19,0% на сроках 1, 2 и 5 лет, соответственно); локального контроля в послеоперационном ложе (13,5%, 26,3% и 34,2% на сроках 6, 12 и 24 месяцев, соответственно). Частота развития дистантных метастазов 26,3% и 24,1% на сроке 1 год, соответственно.

2. Факторами прогноза лучшей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после проведения нейрохирургической резекции являются высокий функциональный статус ($p < 0,0001$) и отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0107$).

3. Проведение нейрохирургической резекции должно рассматриваться в рамках противоопухолевой лекарственной терапии, что обеспечивает увеличение показателей общей выживаемости в группах пациентов с проведением иммунной ($p = 0,0024$) и таргетной терапии ($p = 0,0008$). Наличие нефрэктомии является дополнительным фактором прогноза лучшей выживаемости ($p = 0,0016$).

4. Современные стандарты лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге должны включать нейрохирургическую резекцию, которая проводится с использованием микрохирургии и интраоперационной навигации, что позволяет обеспечить быстрое снижение неврологической симптоматики, хороший локальный контроль в ложе удаленного очага с минимальным количеством послеоперационных осложнений.

5. Оптимальным методом нейрохирургической резекции является выполнение еп-блок-резекции, что обеспечивает максимальное снижение частоты локального рецидива в послеоперационном ложе в сравнении с фрагментарным удалением метастатического очага ($p < 0,0001$).

6. Проведение послеоперационной стереотаксической радиотерапии снижает риск локального рецидива в группе пациентов с фрагментарным удалением метастатического очага ($p = 0,0418$), но не в группе выполнения еп-блок-резекции ($p = 0,9601$).

7. Определение факторов прогноза основных клинических событий у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, с учетом эффективности проведения противоопухолевой лекарственной терапии и стереотаксической радиотерапии, позволяет оптимизировать стратегию применения нейрохирургической резекции в анализируемой группе пациентов.

Практические рекомендации

1. Современные стандарты лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга рака почки должны включать нейрохирургическую резекцию, которая проводится с использованием микрохирургической техники и интраоперационной навигации, что позволяет обеспечить быстрое снижение неврологической симптоматики, удовлетворительный локальный контроль в послеоперационной области с минимальным количеством послеоперационных осложнений.

2. На основании полученных данных создана шкала прогноза общей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, позволяющая классифицировать пациентов в различные группы прогноза общей выживаемости и оптимизировать выбор пациентов для проведения нейрохирургической резекции.

3. С целью увеличения общей выживаемости нейрохирургическую резекцию рекомендуется проводить в рамках применения лекарственной противоопухолевой терапии (таргетной и иммунотерапии).

4. Для обеспечения максимального снижения риска возникновения локального рецидива в ранее оперированной области рекомендуется тотальное удаление МГМ с перифокальной и периваскулярной зонами (еп-блок-резекция). В случае выполнения

фрагментарного удаления метастаза в головном мозге, для снижения риска локального рецидива проведение послеоперационной радиотерапии является необходимой опцией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Рощина, К.Е.** Общая выживаемость и факторы прогноза у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения / К.Е. Рощина, Е.А. Москвина, Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекашев, И.К. Осинев, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян, А.В. Голанов // Поволжский онкологический вестник. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 49-57.

2. **Рощина, К.Е.** Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальной прогрессии у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения / К.Е. Рощина, А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили, Е.А. Москвина, И.К. Осинев, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 95-101.