

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

РОЩИНА КРИСТИНА ЕВГЕНЬЕВНА

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Бекашев Али Хасьянович

доктор медицинских наук

Банов Сергей Михайлович

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ПОЧКИ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Распространенность метастатического поражения головного мозга у пациентов с диагнозом рак почки	16
1.2 Факторы прогноза общей выживаемости у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге	17
1.3 Нейрохирургическая резекция метастазов рака почки в головном мозге	19
1.4 Послеоперационная радиотерапия у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге	22
1.5 Радиотерапия в самостоятельном варианте лечения у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге	25
1.6 Лекарственное лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга рака почки	28
1.6.1 Таргетная терапия	28
1.6.2 Ингибиторы иммунных контрольных точек	31
1.7 Нейрохирургическая резекция в комбинации с системной лекарственной противоопухолевой терапией	33
1.8 Осложнения.....	34
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ РАКА ПОЧКИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	38
2.1 Клиническая характеристика пациентов с МГМ РП.....	38
2.2 Критерии отбора пациентов на нейрохирургическую резекцию	44
2.3 Методы нейровизуализации.....	44
2.4 Методика проведения нейрохирургической резекции.....	45

2.5 Статистические методы исследования	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	47
3.1 Общая выживаемость	47
3.1.1 Анализ клинических факторов прогноза общей выживаемости.....	48
3.1.2 Анализ лечебных факторов, влияющих на общую выживаемость.....	51
3.2 Локальные рецидивы в послеоперационной полости	53
3.2.1 Анализ клинических факторов прогноза локального рецидива	53
3.2.2 Анализ лечебных факторов, влияющих на развитие локальных рецидивов.....	54
3.3 Дистантные метастазы.....	56
3.3.1 Анализ клинических факторов прогноза развития дистантных метастазов в головном мозге	56
3.3.2 Анализ лечебных факторов, влияющих на развитие дистантных метастазов в головном мозге.....	59
3.3 Динамика неврологического дефицита и функционального статуса у пациентов с МГМ РП после нейрохирургической резекции.....	61
3.4 Послеоперационные осложнения	62
3.5 Алгоритм лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге.....	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	64
4.1 Распространенность	64
4.2 Факторы прогноза общей выживаемости	67
4.3 Факторы прогноза локальных рецидивов.....	71
4.4 Факторы прогноза дистантных метастазов в головном мозге	71
4.5 Влияние лечебных методов на общую выживаемость и интракраниальную прогрессию пациентов с МГМ РП после нейрохирургической резекции	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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. Отмечается высокая частота развития МГМ у пациентов с метастазами в костях и легких в сравнении с метастазами других локализаций (16% и 2% соответственно) [30].

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 [81].

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 качества жизни пациентов [2, 88].

Основными методами лечения пациентов с МГМ являются нейрохирургическая резекция (НХР), радиотерапия (облучение всего головного мозга и/или стереотаксическая радиотерапия) и лекарственная противоопухолевая терапия [115].

Совершенствование методов нейрохирургического лечения значительно расширило возможности лечения пациентов с метастатическим поражением ГМ.

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 [8, 9, 10, 149].

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 [2, 88].

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 [132].

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 ОВ, позволяющие классифицировать пациентов с МГМ РП в группы, различающиеся по прогнозу общей выживаемости [2, 56, 128, 129].

Разработано несколько прогностических шкал, таких как RTOG RPA, GPA, SIR, BS-BM, для определения прогноза ОВ после нейрохирургической резекции или радиотерапии у пациентов с МГМ. Однако большинство из них имеет

ограничения. Имеющиеся шкалы (RPA и BS-BM) 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 [5, 61].

По данным исследований, послеоперационная радиотерапия снижает частоту развития локальных рецидивов и увеличивает выживаемость этой группы пациентов [147]. 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 [37].

Имеющиеся данные исследований демонстрируют увеличение ОБ и снижение риска развития дистантных метастазов у пациентов с МГМ [21, 44].

Однако следует отметить, что влияние лекарственной противоопухолевой и таргетной терапии на ОБ 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 с учетом клинических факторов, эффективности противоопухолевого лекарственного лечения, 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.

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.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (текущей и ретроспективной информации преимущественно обзорно-аналитического характера), характеризующих проблему лечения больных с МГМ РП, накоплении фактических данных о результатах комплексного лечения пациентов с МГМ, 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 МГМ РП.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования, согласно которому из информационной базы данных извлечены клинические данные 114 пациентов, получивших НХР 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 МГМ РП, получивших нейрохирургическую резекцию.

Критериями включения в исследование были:

- пациенты с впервые выявленными МГМ РП, которые получили комплексное лечение (нейрохирургическая резекция, радиотерапия, лекарственная противоопухолевая терапия);
- установленный первичный очаг;
- морфологическое подтверждение РП;
- наличие данных об общей выживаемости на момент последнего наблюдения.

Анализируемыми клиническими событиями были:

1. Общая выживаемость: время от даты проведения нейрохирургической резекции по поводу первично выявленных МГМ РП до даты последнего наблюдения или смерти.

2. Выживаемость без локального рецидива: время от даты проведения нейрохирургической резекции до даты развития рецидива в послеоперационной полости 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 вне зоны послеоперационной полости или до даты последнего наблюдения в случае их отсутствия.

Клиническими факторами, потенциально влияющими на анализируемые клинические события, были возраст, пол, функциональный статус (индекс Карновского), число МГМ, кровоизлияние в МГМ, неврологический дефицит, наличие экстракраниальных метастазов и максимальный диаметр удаленного очага.

Для установления влияния клинических факторов на общую выживаемость был проведен анализ Каплан-Мейера, который позволяет оценить выживаемость пациентов в зависимости от анализируемого фактора на протяжении всего периода наблюдения. Для оценки различий между двумя группами и получения отношения риска (ОР) применялся логарифмический ранговый тест и тест Chi-квадрат (однофакторный анализ). Оценка риска смерти, локального рецидива и

дистантного метастазирования выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью программы MedCalc (версия 19.5.1).

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 снижает 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами комплексного лечения пациентов с МГМ РП. Приводится сравнение полученных в результате исследования данных с данными литературы. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной теме. Большой клинический материал, всесторонний анализ клинических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Апробация диссертации состоялась 21 декабря 2022 г. на совместной научной конференции 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.

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 – 3.07.2022), 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).

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

Личный вклад автора

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 научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки).

Публикации по теме диссертации

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ПОЧКИ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность метастатического поражения головного мозга у пациентов с диагнозом рак почки

Рак почки встречается у 3% – 5% пациентов с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО) [51].

В общей структуре заболеваемости ЗНО в Российской Федерации рак почки составляет 3,8% (10 место), доля данной патологии среди мужского населения – 4,7% (8 место), а среди женского населения – 3,1% (12 место) [7].

По данным литературы, приблизительно у 30% пациентов, перенесших нефрэктомия, развиваются отдаленные метастазы, из них у 17% – метастазы в головном мозге [25, 121].

У пациентов с диагнозом РП чаще возникают метастазы путем гематогенного распространения в головной мозг, что подтверждается высокой частотой метастатического поражения легких и костей [6, 19, 25, 156].

Наиболее часто МГМ развиваются в случае генерализации онкологической болезни. Частота метастазирования РП в ГМ составляет 1,48% у пациентов с локализованной формой заболевания и 10,84% у пациентов с распространенным метастатическим процессом, уступая по частоте возникновения МГМ: меланоме – 28,1%, немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ) – 26,8%, мелкоклеточному раку легкого (МРЛ) – 23,46% и HER 2+ раку молочной железы (РМЖ) – 11,45% [81].

Совершенствование методов нейровизуализации привело к увеличению частоты регистрации МГМ, выявление которых значительно влияет на ОВ и качество жизни пациентов.

Несмотря на совершенствование локальных и системных методов лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, разработка лечебной

стратегии в рамках мультидисциплинарного подхода является актуальной проблемой современной нейрохирургии, радиотерапии и онкологии.

1.2 Факторы прогноза общей выживаемости у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

Выявление прогностических факторов ОВ необходимо для определения оптимальной тактики лечения пациентов с МГМ РП.

На сегодняшний день несколько опубликованных исследований выявило повышенный риск развития МГМ у пациентов молодого возраста (≤ 60 лет), со светлоклеточной гистологией, саркоматоидным компонентом, большим размером опухоли (7–10 см в диаметре) и метастатическим поражением легких [74, 136, 159].

Тем не менее существующие клинические рекомендации исключают рутинное выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ у пациентов без неврологической симптоматики [51, 89, 151].

Поскольку имеющиеся достижения в области как локальной, так и системной противоопухолевой лекарственной терапии МГМ обеспечивают лучшие результаты лечения, представляется важной задачей раннее выявление бессимптомных метастатических очагов.

Результаты нескольких ретроспективных исследований продемонстрировали возможности МРТ в ранней диагностике метастатического поражения головного мозга [79, 122, 134].

Следовательно, сроки проведения МРТ головного мозга, а также периодическое наблюдение в процессе лечения у пациентов с распространенным РП стоит пересмотреть, в особенности у пациентов группы высокого риска развития МГМ. Проведение МРТ ГМ у пациентов с метастатическим РП без неврологической симптоматики будет оптимальной диагностической процедурой для своевременного выявления бессимптомных метастазов и назначения соответствующего лечения [114].

У пациентов молодого возраста с наличием единичного или ограниченного количества МГМ и высоким функциональным статусом раннее проведение локальной терапии приводит к увеличению ОВ и снижению риска рецидива в ГМ [134].

Прогностические факторы ОВ важны для определения оптимального метода лечения пациентов с МГМ. Ранее было разработано несколько прогностических инструментов для определения прогноза ОВ у пациентов с МГМ: рекурсивный парциальный анализ (RTOG RPA), шкала прогностической оценки (GPA) [11, 56].

Однако эти шкалы использовались в исследованиях с различными гистологическими типами первичной опухоли и, как правило, с минимальным количеством пациентов с МГМ РП.

Для решения этой проблемы была разработана шкала прогноза общей выживаемости (GPA) для конкретного диагноза (DS-GPA) и РП выбран в качестве одного из 5 видов злокачественных опухолей, где установленными факторами прогноза ОВ были функциональный статус, количество МГМ, наличие экстракраниальных метастазов и уровень гемоглобина ($\geq 12,6$ г/дл).

В исследовании El Ali и соавт. (2019) была предложена новая прогностическая шкала (CERENAL) для прогноза ОВ у пациентов с МГМ РП, в которой баллы присваивались в соответствии со следующими клиническими факторами: функциональный статус по шкале Карновского (> 70 или ≤ 70 баллов), возраст на момент выявления первичных МГМ (≤ 50 лет или > 50 лет), прогрессирование или стабилизация онкологического заболевания, наличие экстракраниальных метастазов (да/нет), радиохирurgia в анамнезе и количество МГМ (1 или 2) [11, 48].

Vickers и соавт. (2013) проанализировали результаты лечения 106 пациентов с МГМ РП и обнаружили, что функциональный статус по шкале Карновского < 80 , время развития МГМ от момента установки диагноза < 12 месяцев и наличие более 4 МГМ являлись предикторами более низкой медианы ОВ с момента установки диагноза МГМ [13, 148].

Влияние гистологического подтипа опухоли на ОБ или локальный контроль остается спорным, однако имеются данные, что наличие саркоматоидного компонента является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с МГМ РП [139].

1.3 Нейрохирургическая резекция метастазов рака почки в головном мозге

Выбор метода локального лечения пациентов с МГМ РП определяется клинической и рентгенологической картинами поражения головного мозга.

При единичном симптоматическом или крупном бессимптомном МГМ у пациентов с отсутствием и/или со стабилизацией экстракраниальных метастазов нейрохирургическая резекция является золотым стандартом лечения, поскольку обеспечивает быстрый регресс неврологической симптоматики и удовлетворительный локальный контроль [99].

Преимущество НХР при лечении единичных МГМ было продемонстрировано в нескольких исследованиях.

Patchell и соавт. (1990) показали эффективность применения НХР при единичных МГМ в комбинации с облучением всего головного мозга (ОВГМ) по сравнению только с ОВГМ [105].

Аналогично в исследовании Vecht и соавт. (1993) было продемонстрировано, что выживаемость в группе пациентов НХР в комбинации с ОВГМ была выше, чем в группе только ОВГМ ($p=0,04$) [144].

Плановую НХР рассматривают у пациентов с учетом функционального статуса пациента, наличия экстракраниальных метастазов (ЭКМ), количества МГМ и их локализации [23].

Поскольку причинами гибели онкологических пациентов с МГМ являются экстракраниальная и интракраниальная прогрессии, то у кандидатов для проведения НХР должно быть не менее 6 месяцев ожидаемой продолжительности жизни. Поэтому НХР чаще выполняется пациентам с высоким функциональным

статусом (RPA I–II классов, GPA 2,5–4 балла) и с минимальными проявлениями (или контролируруемыми) экстракраниальными метастазами [97].

У 70% – 80% пациентов с МГМ РП развивается неврологическая симптоматика за счет роста опухолевого метастатического очага, выраженного перифокального отека или кровоизлияния [154], что приводит к необходимости выполнения НХР, которая способна быстро редуцировать неврологический дефицит [60, 122].

По данным исследования Obermueller и соавт. (2014), из 206 пациентов, перенесших микрохирургическую резекцию первично-диагностированных симптоматических МГМ, у 54% пациентов после операции наблюдалось снижение интенсивности неврологической симптоматики, что позволило повысить изначально низкий класс RPA. Нарастание неврологической симптоматики после НХР было зарегистрировано у 21% пациентов и было связано с локализацией МГМ в функционально значимых зонах головного мозга [12, 101].

Учитывая возможность инфильтративного распространения опухоли за пределы зоны контрастирования по данным МРТ, предпочтения следует отдавать тотальной резекции МГМ, с включением в объем резекции перифокальной и периваскулярной зон мозговой ткани [12, 71, 82, 157].

Тотальное удаление метастатического очага в ГМ улучшает локальный контроль и увеличивает ОВ у пациентов [4].

В исследовании Patel и соавт. (2015) сообщалось о влиянии объема НХР на частоту послеоперационных осложнений у пациентов с единичными метастазами в ГМ. Результаты исследования продемонстрировали, что частота послеоперационных осложнений не увеличивается при выполнении резекции единым блоком [12, 108].

У пациентов, перенесших фрагментарную резекцию метастатического очага, отмечается увеличение риска лептоменингеального поражения [135].

Van der Ree и соавт. (1999) опубликовали результаты проведенного исследования, согласно которому фрагментарная резекция МГМ повышает риск

лептоменингеального распространения (у 33% пациентов на сроке от 2 до 13 месяцев).

В связи с этим ряд авторов предлагает удалять метастатические очаги единым блоком с окружающими мозговыми тканями [143].

В то время как роль НХР при единичных метастазах определена, то целесообразность ее проведения при множественных (2 и более) метастатических очагах недостаточно изучена.

Имеется несколько ретроспективных исследований, оценивающих эффективность НХР у пациентов с множественными МГМ.

Результаты исследования Badalament и соавт. (1990) продемонстрировали отсутствие различий показателей ОВ у пациентов с МГМ РП после НХР единичных и множественных МГМ ($p < 0,20$) [18].

Результаты работы Iwadata и соавт. (2000) показали, что выживаемость после НХР у пациентов с удалением всех метастатических очагов была выше, чем у пациентов, которым была удалена только часть очагов (12,4 и 4,5 месяца соответственно, $p < 0,05$) [69].

Bindal и соавт. (1994) сообщили, что резекция всех симптоматических очагов у пациентов с множественными метастазами в головном мозге приводит к увеличению ОВ, показатели которой аналогичны показателям ОВ у пациентов с единичными МГМ [12, 28].

У пациентов с множественными МГМ нейрохирургическая резекция может быть эффективной для снижения неврологической симптоматики, которая обусловлена наличием крупного метастатического очага. Если это технически возможно, то лучший результат достигается, когда все симптомные очаги резецированы [12].

При возникновении локальных рецидивов или дистантных метастазов в головном мозге проведение НХР также рассматривается как эффективный метод локального лечения.

Bindal и соавт. (1995) изучали роль НХР в лечении рецидивирующих МГМ. Авторы сообщили, что у значительной части пациентов (75%) было отмечено

симптоматическое улучшение после повторной НХР, а медиана ОВ составила 11,5 месяцев [27].

Другое исследование, проведенное по поводу локальных рецидивов, продемонстрировало медиану ОВ 8,3 месяцев и улучшение неврологической симптоматики у 66,6% пациентов [17].

Эти исследования свидетельствуют о том, что нейрохирургическая резекция по поводу рецидивов в ГМ может улучшить интракраниальный контроль, снизить проявление неврологической симптоматики и увеличить ОВ у пациентов в отдельных клинических случаях.

Таким образом, результаты исследований поддерживают данные об эффективности нейрохирургической резекции в отношении единичных и множественных МГМ, а также при рецидивах, но необходимы дальнейшие проспективные исследования для уточнения показаний к проведению НХР в этих клинических ситуациях.

1.4 Послеоперационная радиотерапия у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

С учетом высокого риска развития локального рецидива после проведения НХР рекомендуется проведение послеоперационной радиотерапии ложа удаленной опухоли независимо от типа резекции метастатического очага [5, 126].

Послеоперационная радиотерапия улучшает локальный контроль, снижает проявления неврологической симптоматики и увеличивает ОВ в отдельных случаях [36, 38, 61, 121].

Irpen и соавт. (2015) в проведенном исследовании продемонстрировали увеличение ОВ у пациентов, получающих комбинированное лечение (НХР и радиохирургия ложа удаленного очага) в сравнении с группой пациентов, получающих только радиохирургическое лечение (РХ), при этом медиана ОВ составила 21,9 и 13,6 месяцев соответственно. Показатели локального контроля на сроке 12 месяцев составили 84% в группе РХ и 94% в группе НХР в комбинации с

РХ. Таким образом, проведение послеоперационной радиотерапии обеспечивает высокие показатели локального контроля у пациентов с МГМ РП [68].

Показания для проведения ОВГМ стали ограничены из-за нейротоксичности и невысокой эффективности, однако данный метод используется у пациентов с множественными МГМ (≥ 10 очагов), прогрессирующими на фоне проводимой лекарственной терапии, а также у пациентов с неблагоприятным прогнозом ОВ [112].

В рандомизированном исследовании сравнивали группу пациентов с проведением ОВГМ (n=49) и пациентов в группе наблюдения (n=46) после проведения НХР. Результаты продемонстрировали, что в группе ОВГМ рецидивы развивались реже, чем в группе наблюдения (18% и 70% соответственно). Однако, несмотря на снижение частоты рецидивов в ГМ, послеоперационная радиотерапия не привела к увеличению ОВ. Медиана ОВ у пациентов в группе ОВГМ составила 48 недель в сравнении с 43 неделями в группе наблюдения ($p=0,39$; ОР 0,91; 95% ДИ 0,59–1,40). Также не отмечена разница между двумя группами в сохранении функционального статуса (индекс Карновского 70% и более). Средний период времени, в течение которого индекс Карновского оставался 70% или более после лечения МГМ, составил 37 недель в группе ОВГМ и 35 недель в группе наблюдения ($p=0,61$; ОР 0,84; 95% ДИ 0,61–1,17) [106].

Учитывая относительную радиорезистентность РП и возникновение нейротоксичности после проведения ОВГМ, частота применения послеоперационной стереотаксической радиотерапии в отношении пациентов с МГМ возрастает, особенно при отсутствии или стабилизации экстракраниальных метастазов [96].

В проспективном исследовании II фазы оценивали показатели интракраниального контроля у пациентов после проведения стереотаксической радиохирургии ложа удаленного МГМ. Частота локальных рецидивов и дистантных МГМ на сроке 12 месяцев составила 22% и 42% ($p=0,008$) [31].

Магажан и соавт. (2017) опубликовали результаты рандомизированного исследования III фазы, где оценивали эффективность лечения пациентов в группе

послеоперационной радиохирургии ложа удаленного МГМ и в группе наблюдения после НХР. Локальный контроль в группе послеоперационной радиохирургии ложа удаленного очага и в группе наблюдения на сроке 6 месяцев составил 83% и 57% соответственно, а на сроке 12 месяцев – 72% и 45% соответственно. Частота дистантных МГМ на сроке 12 месяцев составила 33% в группе радиохирургии ложа удаленного очага и 43% в группе наблюдения ($p=0,29$). Таким образом, стереотаксическая радиохирургия ложа удаленного МГМ снизила риск локальных рецидивов в 2,5 раза [91].

Целью исследования Vilger и соавт. (2016) являлась оценка роли стереотаксической радиотерапии у пациентов с МГМ после нейрохирургической резекции. По результатам исследования локальные рецидивы выявлены у 11,5% пациентов за время наблюдения, а локальный контроль на сроке 12 месяцев достигнут у 81,5% пациентов [26].

По данным исследования Choi и соавт. (2012), проведение послеоперационной радиотерапии обеспечивает удовлетворительный локальный контроль и увеличивает ОВ у пациентов с МГМ [41].

Kelly и соавт. (2012) ретроспективно проанализировали результаты лечения в группе пациентов с проведением послеоперационной радиотерапии ложа удаленной опухоли. При медиане наблюдения 12,7 месяцев локальный контроль был достигнут в 16 из 18 случаев [75].

Limbrick и соавт. (2009) изучали эффективность комбинированной терапии у пациентов с МГМ. Проанализированы клинические данные 15 пациентов с ограниченным количеством МГМ (не более 2), которым проведена НХР с последующим проведением радиотерапии. По результатам исследования медиана ОВ в группе комбинированной терапии составила 20 месяцев, а локальный рецидив зарегистрирован только у 16,7% пациентов [86].

Результаты рандомизированного исследования показали, что послеоперационная радиотерапия значительно снижает частоту локальных рецидивов у пациентов, которым была выполнена резекция множественных (1–3)

МГМ. При медиане наблюдения 11,1 месяцев локальный контроль был достигнут у 72% пациентов ($p=0,015$) [91].

Таким образом, НХР в сочетании с радиотерапией является эффективным методом лечения, обеспечивающим увеличение ОВ и высокий уровень локального контроля у пациентов с МГМ [86].

Современные руководства по нейрохирургии рекомендуют проведение послеоперационной радиотерапии на основании исследований, демонстрирующих эффективный локальный контроль и увеличение ОВ по сравнению с ОВГМ. Вопрос о необходимости проведения радиотерапии у пациентов с различным типом резекции метастатического очага остается актуальным [32, 34, 41, 109].

1.5 Радиотерапия в самостоятельном варианте лечения у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

Как было описано ранее, НХР и радиотерапия (РТ) являются основными методами локального лечения пациентов с МГМ. При наличии противопоказаний к проведению нейрохирургической резекции целесообразно рассмотреть проведение РТ в самостоятельном варианте. Использование РТ было описано еще в 1930-х годах, когда Lenz и Freid представили «временную регрессию признаков повышенного внутричерепного давления и локализованного поражения головного мозга после умеренной дозы лучевой терапии» [84].

В 1954 году Chao и соавт. сообщили первые результаты проведения ОВГМ у пациентов с МГМ, и с тех пор радиотерапия стала неотъемлемым методом лечения в лечебных и паллиативных целях [39].

За последние три десятилетия радиотерапия существенно трансформировалась от методики ОВГМ до стереотаксической радиотерапии (в режиме гипофракционирования или радиохирургии) и ее комбинации с другими лечебными методами.

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) является не инвазивным методом, в основе которого лежит высокоточное подведение высокой дозы излучения к

отграниченной мишени в обход здоровых окружающих тканей, что минимизирует риск постлучевых осложнений. Данная лечебная процедура может быть выполнена в режиме радиохирургии (РХ), которая заключается в подведении дозы ионизирующего излучения за одну фракцию или в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько фракций [125].

Для определения прогноза ОВ у пациентов с МГМ после проведения СРХ был предложен индекс оценки радиохирургии (SIR), который включал: возраст, функциональный статус, экстракраниальный статус, количество МГМ и объем наибольшего очага [152].

Результаты проведенного исследования Weltman и соавт. (2000) подтвердили прогностическое значение SIR у пациентов после проведения РХ.

Авторы ретроспективно проанализировали клинические данные 65 пациентов с МГМ, получавших радиохирургическое лечение. Прогностические факторы включали: возраст, статус Карновского, статус экстракраниального заболевания, количество МГМ, наибольший объем поражения головного мозга, локализации. SIR был получен путем суммирования прогностических факторов.

Медиана ОВ после радиохирургии составила 6,8 месяцев. Медиана выживаемости для классов RPA 1, 2 и 3 составила 20,19 месяцев, 7,75 месяцев и 3,38 месяцев соответственно ($p=0,0131$). Статус экстракраниального заболевания и ИК продемонстрировали значительную корреляцию с прогнозом ($p=0,0001$ и $0,0004$ соответственно).

Таким образом, индекс оценки радиохирургии является надежным прогностическим фактором для пациентов с МГМ, подвергнутых радиохирургическому лечению [152].

Lorenzoni и соавт. (2004) ретроспективно изучали клинические данные 110 пациентов, получавших СРХ, по результатам которого наиболее точным для оценки выживаемости такой группы пациентов являлся SIR [90].

Банов С.М. и соавт. (2016) провели ретроспективный анализ, в который включены клинические данные 502 пациентов (93 пациента с диагнозом РП), получивших РХ-лечение. Медиана выживаемости пациентов с

радиорезистентными опухолями составила 7,2 месяцев. Благоприятными прогностическими факторами, влияющими на ОВ, локальные рецидивы и дистантные метастазы, являлись: ИК ≥ 80 , ограниченные метастатические поражения ГМ (≤ 3 очагов), суммарный объем МГМ ≤ 5 см³, объем максимального очага менее 4 см [3].

Полученные результаты исследования Kim и соавт. (2013) показали эффективность РХ на установке гамма-нож у пациентов с МГМ радиорезистентных опухолей [76].

Rowell и соавт. (2008) сообщили, что РХ является эффективным методом лечения пациентов с радиорезистентными МГМ. Несмотря на то, что в исследуемой популяции результат в целом оказался неблагоприятным, РХ можно рассматривать как один из вариантов лечения такой группы пациентов.

По результатам исследования благоприятными прогностическими факторами в отношении ОВ являлись: высокий функциональный статус, класс RPA и единичные МГМ (не более 3 метастазов). Были достигнуты высокие показатели локального контроля при РП по сравнению с меланомой (93,6% против 63,0%; $p=0,001$) [15].

Clarke и соавт. (2010) провели ретроспективный анализ клинических данных 27 пациентов с единичными МГМ радиорезистентных опухолей (РП и меланома). Показатели локального контроля после РХ на сроках 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев составили 82,8%, 77,9%, 69,3%, 69,3%, и 55,4% соответственно [15].

По результатам исследования Банова С.М. (2020), медиана ОВ у пациентов с РП после проведения РХ составила 10,5 месяцев (ДИ 95% от 8,7 до 14,5 месяцев). Факторами, влияющими на ОВ пациентов после РХ, были возраст, число МГМ, функциональный статус пациентов и наличие экстракраниальных метастазов. Результаты проведенного исследования согласуются с литературными данными [15].

Таким образом, результаты вышеперечисленных исследований продемонстрировали эффективность использования РХ в самостоятельном варианте лечения у пациентов с МГМ. Однако выживаемость пациентов с МГМ

зависит от контроля интра- и экстракраниальных метастазов, что формирует необходимость оптимизации лечебного подхода к исследуемой группе пациентов.

1.6 Лекарственное лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга рака почки

Локальные методы лечения пациентов с МГМ, такие как НХР, ОВГМ, СРТ, являются золотым стандартом. Однако, опираясь на многочисленные результаты исследований, наличие экстракраниальных метастазов является фактором неблагоприятного прогноза ОВ, следовательно, эффективность противоопухолевого лекарственного лечения является важным фактором контроля экстракраниальных проявлений болезни. До недавнего времени основные клинические исследования исключали пациентов с МГМ исходя из нескольких аспектов: возникновение МГМ является неблагоприятным фактором прогноза, поэтому большинство имеющихся данных об эффективности и безопасности использования противоопухолевых лекарственных препаратов были получены из ретроспективных исследований или программ расширенного доступа [87, 110].

Во-вторых, многие химиотерапевтические препараты обладают низкой способностью проникновения через ГЭБ, что затрудняет оценку интракраниального ответа. И в-третьих, гетерогенность популяции затрудняет стратификацию пациентов в группы сравнения.

Терапевтические возможности лечения пациентов с МГМ РП продолжают развиваться с впечатляющими показателями ответа и удовлетворительными результатами ОВ, особенно при комплексном подходе.

1.6.1 Таргетная терапия

В историческом аспекте системное противоопухолевое лечение у пациентов с диагнозом РП было малоэффективным, поскольку рак почки относится к опухолям, практически не чувствительным к цитостатическим препаратам. Интактный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) препятствует проникновению

большинства противоопухолевых препаратов в головной мозг, тем самым ограничивая возможность обеспечения эффективности лечения [103, 124].

Современные стратегии противоопухолевого лекарственного лечения РП основаны на применении таргетной и иммунотерапии.

В исследовании Ну и соавт. (2009) продемонстрировано, что ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) имеют интракраниальную эффективность [67].

В отдельных исследованиях продемонстрирована эффективность ТКИ у пациентов с МГМ без увеличения риска развития осложнений, что лежит в основе их безопасного использования в этой группе пациентов [22, 35].

В открытое нерандомизированное исследование ARCCS (в рамках расширенного доступа использования сорафениба) были включены пациенты с метастатическим РП, у которых планировалась оценка безопасности и эффективности использования сорафениба.

У 65 (2,6%) из 2488 пациентов, включенных в исследование, ранее проводилось локальное лечение МГМ. У 47 (72,3%) из 65 пациентов, у которых были доступны данные интракраниального ответа, только у 2 (4,2%) пациентов был частичный ответ и у 33 (70%) пациентов зарегистрирована интракраниальная стабилизация МГМ [63].

Walter и соавт. (2010) оценивали эффективность и безопасность использования сорафениба у пациентов с МГМ РП. Эффективность сорафениба была оценена у 50 (71%) пациентов, из них у 2 (4%) была достигнута частичная регрессия очагов в ГМ, а у 68% пациентов – стабилизация болезни продолжительностью 8 недель и более [130].

Результаты исследования Gore и соавт. (2011) продемонстрировали активность сунитиниба в отношении пациентов с МГМ РП [58]. Из 4371 пациентов, включенных в исследование, у 321 (7%) зарегистрированы МГМ. Данные о влиянии сунитиниба на МГМ были изучены у 213 (66,4%), из которых у 12% пациентов был зарегистрирован объективный ответ. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,6 месяцев (95% ДИ, 5,2–6,1) и ОВ – 9,2 месяца (95% ДИ 7,8–10,9). В целом, в анализируемой популяции частота объективного ответа,

медиана выживаемости без прогрессирования и медиана ОВ составили 16% (95% ДИ 15–17), 9,4 месяца (95% ДИ 8,8–10,0) и 18,7 месяцев (95% ДИ 17,5–19,5) соответственно. Эффективность и безопасность сунитиниба у пациентов с МГМ РП сопоставимы с таковым в общей популяции метастатического РП.

В рамках глобальной программы расширенного доступа (ЕАР) исследовали результаты лечения пациентов с МГМ РП, получавших сунитиниб. Частота объективных ответов МГМ составила 4%, стабилизация болезни (не менее 3 месяцев) достигнута у 35% пациентов. Клиническая эффективность сунитиниба у пациентов с МГМ РП составила 39% [13, 133].

Применение кабозантиниба у пациентов с распространенным РП демонстрирует выраженную клиническую активность, однако его эффективность в отношении пациентов с МГМ остается неустановленной.

Negrier и соавт. (2018) сообщили о двух клинических случаях, где изучалась эффективность и безопасность использования кабозантиниба у пациентов с МГМ РП [98].

Полученные результаты показали, что кабозантиниб способен проникать через ГЭБ и влиять на МГМ, устойчивых к радиотерапии и предыдущим линиям ингибиторов тирозинкиназ.

В ретроспективном анализе Hirsch и соавт. (2021) подтвердили эффективность кабозантиниба в отношении пациентов с МГМ РП [66]. В исследование включено 88 пациентов, которые распределены по группам, где когорта А – это пациенты с прогрессирующими МГМ по данным МРТ (n=33; 38%), а когорта В – с отсутствием прогрессирующих МГМ (n=69; 78%).

Предшествующая локальная терапия МГМ проведена у 65% и 93% пациентов в когортах А и В соответственно. Сопутствующее локальное лечение МГМ во время системной противоопухолевой терапии кабозантинибом получали 8 пациентов. В качестве 2-й линии лечения кабозантиниб получали 75% пациентов.

Частота интракраниального ответа составила 55% и 47% в когортах А и В соответственно. В когорте А частота экстракраниального ответа составила 48%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 8,9 месяцев, а медиана ОВ –

15 месяцев. Аналогичные показатели в когорте В составили 38%, 9,7 и 16 месяцев. Отмечена удовлетворительная переносимость лекарственного препарата без токсических и неврологических побочных эффектов. В этом когортном исследовании кабозантиниб продемонстрировал эффективность в отношении интракраниального контроля и приемлемый профиль безопасности у пациентов с МГМ РП.

Результаты исследования Reverelli и соавт. (2019) продемонстрировали полученные данные об эффективности и безопасности использования кабозантиниба в комбинации с локальными методами лечения у пациентов с МГМ РП [111].

Безопасность и эффективность кабозантиниба у пациентов с МГМ РП также была показана в исследовании Vodnar и соавт. (2019) [29].

1.6.2 Ингибиторы иммунных контрольных точек

Поскольку пациенты с МГМ РП имеют неблагоприятный прогноз, их, как правило, исключали из основных исследований по оценке безопасности и эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ).

Причины исключения зависели от ряда факторов: большого молекулярного размера ИКТ, который ограничивает их способность проникать через ГЭБ, использования кортикостероидов для устранения перифокального отека, способных изменить активность иммунной системы [78, 104, 127]. Поэтому данные по безопасности и эффективности применения ИКТ в этой когорте пациентов получены из небольших серий, которые в целом продемонстрировали эффективность, сопоставимую с данными базовых исследований [73].

Что касается клинически доступных данных, результаты исследования NIVOREN продемонстрировали, что из 55 пациентов с МГМ (67% из которых не проводилось локальное лечение), 60% достигли 3-месячной выживаемости без

прогрессирования (ВБП) после лечения ниволумабом, а частота объективного ответа составила 23% [50].

De Giorgi и соавт. (2019) оценивали эффективность и безопасность ниволумаба у пациентов с прогрессирующим РП после применения ингибиторов тирозинкиназ. В исследование включены пациенты (n=389) с МГМ, не требующие проведения локального лечения и назначения стероидной терапии. Полный, частичный ответ и стабилизация МГМ достигнуты у 1 (3%), 5 (16%) и 11 (34%) пациентов соответственно. У пациентов с МГМ общая выживаемость на сроках 6 и 12 месяцев составила 87% и 66,8% соответственно [45].

Представлены результаты клинического исследования CheckMate 920, оценивающего эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с метастатическим РП. В исследование включены пациенты с первично-выявленным РП и бессимптомными МГМ, которые получали ИКТ до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 2 лет после начала терапии. Всего в группу пациентов с МГМ включены 28 пациентов. Период наблюдения составил 6,5 месяцев. Частота объективного ответа по RECIST составляла 28,6% (95% ДИ 13,2–48,7).

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,0 месяцев. Результаты проведенного исследования продемонстрировали приемлемую безопасность и эффективность терапии ниволумабом и ипилимумабом у пациентов РП, ранее не получавших лечение по поводу МГМ [49].

Эффективность и безопасность использование ниволумаба у пациентов с МГМ РП продемонстрирована в исследовании Verma и соавт. (2011). По данным крупного ретроспективного исследования (n=1600), частота интракраниального и экстракраниального ответов составила 11,8% и 21,2% соответственно [146].

Результаты исследования JAVELIN renal 101 фазы 3 продемонстрировали увеличение выживаемости без прогрессирования при применении комбинации авелумаба (анти-PD1) + акситиниба по сравнению с сунитинибом у пациентов с метастатическим РП ($p < 0,001$). Из всех пациентов (авелумаб + акситиниб, n=442 и группа сунитиниба, n=444) у 23 пациентов в каждой группе зарегистрировались

бессимптомные метастазы в ГМ. Среди всех пациентов без МГМ у 8 пациентов в группе авелумаб + акситиниб и у 10 пациентов в группе сунитиниба в течение лечения развились МГМ. Совокупность частоты регистрации случаев МГМ через 18 месяцев составила 1,95% в группе авелумаб + акситиниб и 2,93% в группе сунитиниба. Выживаемость без прогрессирования среди пациентов с МГМ была одинаковой между двумя группами, при этом соотношение рисков и медиана ВВП была лучше в группе пациентов, которые получали авелумаб в комбинации с акситинибом [70].

Таким образом, по данным немногочисленных исследований, использование ИКТ продемонстрировало эффективность в отношении пациентов с МГМ РП, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования с более длительным периодом наблюдения для подтверждения имеющихся данных.

1.7 Нейрохирургическая резекция в комбинации с системной лекарственной противоопухолевой терапией

Несмотря на многообещающие результаты применения системной лекарственной противоопухолевой терапии в лечении пациентов с МГМ РП, наилучшие результаты наблюдаются при использовании комбинации локальных и системных методов лечения.

Du и соавт. (2016) ретроспективно оценивали влияние НХР и системной противоопухолевой терапии на ОВ пациентов с МГМ РП. В исследование было включено 116 пациентов. Среднее время от постановки первоначального диагноза до развития МГМ составило 15,8 месяцев. Медиана ОВ после диагностики МГМ для всей когорты пациентов составила 5,8 месяцев.

По результатам статистического анализа использование таргетной терапии (n=26) (ОВ – 9,9 месяцев) и нейрохирургической резекции МГМ (n=33) (ОВ – 24,7 месяца) были связаны с лучшей ОВ. Результаты лечения пациентов в группе с комбинированным лечением (НХР + таргетная терапия) продемонстрировали лучший результат, с медианой ОВ – 52,4 месяца [47].

Verma и соавт. (2013) изучали влияние комбинированной терапии пациентов с МГМ РП на ОВ. В исследование включен 81 пациент, из них 19 пациентов получали таргетную терапию в сочетании с НХР. Результаты проведенного исследования продемонстрировали необходимость использования таргетной терапии в сочетании с НХР, что обеспечивает удовлетворительный локальный контроль и увеличение ОВ в этой группе пациентов [147].

В клиническом случае Walid и соавт. (2009) показано увеличение ОВ и удовлетворительный локальный контроль у пациента с множественными МГМ РП. Пациенту проведена НХР с последующим проведением послеоперационной радиотерапии и таргетной терапии сорафенибом. При контрольном обследовании через 4 года признаки прогрессирования на интра- и экстракраниальном уровне отсутствовали [150].

Таким образом, полученные результаты исследований демонстрируют, что лекарственная противоопухолевая терапия может контролировать метастазы в головном мозге в определенных клинических ситуациях. Имеющиеся клинические данные свидетельствуют об эффективности НХР в комбинации с лекарственной противоопухолевой терапией у пациентов с МГМ РП, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на оценку безопасности и эффективности этой комбинации.

1.8 Осложнения

Появление очаговой неврологической симптоматики выявляется у 20% – 40% пациентов с МГМ [137].

Нейрохирургическая резекция направлена на устранение или улучшение неврологической симптоматики, но при локализации МГМ в функционально значимых зонах резекция МГМ может привести к необратимому неврологическому дефициту.

В ретроспективном исследовании оценивался риск возникновения неврологического дефицита после проведения НХР у пациентов с МГМ.

Всего резецировано 206 метастатических очагов, из которых 56 МГМ локализовались в функционально значимых зонах. По результатам проведенного исследования только у 7% пациентов после НХР метастатических очагов в функционально значимых зонах отмечался неврологический дефицит.

Таким образом, НХР является безопасным методом лечения, однако стоит учитывать локализацию МГМ [101].

Летальные исходы у пациентов после НХР регистрируются примерно в 0,7% – 1,9% случаев [95, 119].

Высокое артериальное давление и коагулопатия являются основными предрасполагающими факторами риска развития кровоизлияния после НХР.

Ретроспективное исследование, включающее более 11 000 пациентов, перенесших НХР, показало, что высокое артериальное давление ($\geq 160/90$) в процессе резекции или в раннем послеоперационном периоде является фактором высокого риска кровоизлияния [20].

Возникновение перифокального отека головного мозга после НХР проявляется неспецифическими симптомами (тошнота, диффузная головная боль). В тяжелых клинических ситуациях развитие отека головного мозга сопровождается неврологическим дефицитом. Для снижения выраженности отека в послеоперационном периоде рекомендовано назначение осмотических диуретиков, глюкокортикостероидов [54].

По данным литературы, частота возникновения судорожных приступов после проведения НХР составляет примерно 5% – 15% [59].

Назначение противосудорожных препаратов в качестве профилактики послеоперационных приступов у пациентов с МГМ, у которых ранее они не отмечались, не показало преимуществ в уменьшении частоты их регистрации в периоперационном периоде [155].

По данным нескольких исследований, независимым фактором высокого риска развития радионекроза (РН) у пациентов с МГМ РП после проведения радиотерапии является светлоклеточная гистология [93, 123].

В нескольких исследованиях сообщалось о 5% – 10% случаев возникновения радионекроза в течение 1 года после лечения (радиохирургия в комбинации с ТКИ) [40, 120].

Stahler и соавт. (2011) не удалось продемонстрировать какую-либо частоту возникновения РН при одновременном применении РХ и ТКИ у пациентов с МГМ РП [131].

Однако в ретроспективном исследовании, проведенном Kim и соавт. (2017), наблюдалось увеличение частоты возникновения радионекроза у пациентов, одновременно получавших ТКИ и РХ (14,3 и 6,6% соответственно; $p=0,04$) [77].

Нейрохирургическая резекция сопряжена с риском послеоперационных неврологических осложнений, что определяет необходимость тщательного планирования хирургического этапа у пациентов с МГМ. Риск развития радионекроза у пациентов с МГМ после проведения радиотерапии достаточно высок и зависит от объема облучения и дозы радиации, что также необходимо учитывать.

Профиль нежелательных явлений (НЯ) на фоне применения ТКИ и ИТК у пациентов с МГМ РП, согласно опубликованным данным, соответствует описанному при экстракраниальных метастазах. Среди них наиболее серьезными являются колит, пульмонит, гепатит, нефрит, нарушение функции почек, нарушение функции щитовидной железы и кожная токсичность [14, 15].

Однако некоторые авторы отмечают повышенный риск интракраниальных изменений в МГМ у пациентов с РП, получавших ТКИ и ИТК.

Судорожные приступы являлись первичными симптомами у 40% пациентов с МГМ и усугублялись после приема ИТК [80].

Сообщалось о различных случаях перифокального отека, частота которого варьировала от 2% при CheckMate-204 до 36% при комбинированном применении ипилимумаба и СРХ (NCT01703507) [141].

Псевдопрогрессия, вызванная на фоне приема анти-PD-1 у пациентов с МГМ, по данным литературы, встречается примерно в 7% случаев [83].

Аутоиммунная токсичность ЦНС, вызванная приемом ИТК, встречается достаточно редко и включает: энцефалит, асептический менингит, рассеянный склероз и миастению. Такого рода НЯ могут быть результатом основного аутоиммунного заболевания или возникать *de novo*, но частота возникновения, по видимому, не выше, чем у пациентов без МГМ [15].

Rini и соавт. (2019) не рекомендуют проводить лечение пациентам с РП, которые на момент предположительного начала лечения имеют активное аутоиммунное заболевание, требующее иммуносупрессивных препаратов (93%), или которым требуется применение кортикостероидов в дозе > 10 мг/сут (67%) [116].

В исследовании Motzer и соавт. (2019) оценивалась безопасность использования сунитиниба и комбинации авелумаб + акситиниб у пациентов с метастатическим РП. В группу пациентов авелумаб + акситиниб вошло 434 пациента, из которых у 432 зарегистрированы НЯ, а в группе пациентов, получающих сунитиниб ($n=439$), НЯ – у 436. Наиболее частыми проявлениями были диарея (62,2%), артериальная гипертензия (49,5%), головная боль (21%), головокружение (12%), кровотечение (8,5%) [15].

Таким образом, следует отметить, что спектр наблюдающихся побочных эффектов позволяет применять ИТК и ИКТ безопасно у большинства пациентов, а серьезные осложнения возникают достаточно редко. Осуществление тщательного мониторинга, своевременная диагностика и коррекция побочных эффектов, встречающихся осложнений после проведения НХР, радиотерапии или системной противоопухолевой лекарственной терапии дают возможность проводить лечение.

Важным аспектом является информирование пациентов о возможных нежелательных явлениях, а также способах их адекватной коррекции.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ РАКА ПОЧКИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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 1987 г. по 2021 г. Клинические данные пациентов были проанализированы ретроспективно и проспективно.

У всех пациентов оценивали следующие клинические параметры: пол, возраст на момент первичного лечения, дата постановки диагноза, дата проведения нейрохирургической резекции, тип резекции МГМ, количество очагов в ГМ, кровоизлияние, объем очага в головном мозге, функциональный статус на момент первичного лечения, выраженность неврологического дефицита, метод лечения первичной опухоли (нефрэктомия в анамнезе), гистология первичной опухоли/МГМ, проведение системной противоопухолевой терапии, дата первого прогрессирования после лечения первичной опухоли, локализация экстракраниальных метастазов, проведение системной лекарственной терапии по поводу метастатической болезни, проведение радиотерапии, общая выживаемость, локальные рецидивы, дистантные метастазы в головном мозге.

Дату смерти устанавливали по данным, предоставленным отделом оценки отдаленных результатов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Дату последнего наблюдения определяли путем анализа амбулаторных карт по посещению пациентом поликлиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

2.1 Клиническая характеристика пациентов с МГМ РП

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, метасинхронные – 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 (Приложение А, Рисунки А1 и А2).

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).

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с метастазами рака почки в головном мозге (n=114)

Пол		
	Абс.	%
Муж.	77	67,5 %
Жен.	37	32,4 %
Возраст		
>50	93	81,5 %
<50	21	18,4 %
Функциональный статус (индекс Карновского)		
50-60 %	6	5,26 %
70 %	18	15,7 %
80-100 %	90	78,9 %
Нефрэктомия		
Выполнена	80	70,1 %
Не выполнена	34	29,8 %
Биопсия	1	0,8 %
Число МГМ		
1	68	59,6 %
2-3	33	28,9 %
>3	13	11,4 %
Тип резекции МГМ		
En-блок	102	89,4 %
Фрагментарная резекция	12	10,5 %

Послеоперационная радиотерапия		
Проведена	40	35 %
Не проведена	74	64,9 %
Экстракраниальные метастазы (на момент НХР)		
Есть	45	54,8 %
Нет	37	45,1 %
Противоопухолевое лекарственное лечение (на момент НХР)		
Есть	56	49,1 %
Нет	58	50,8 %

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 (Таблица 2).

Таблица 2 – Послеоперационная радиотерапия

Метод радиотерапии	Абс.	%
Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) послеоперационного ложа	19	47,5 %
СРТ послеоперационного ложа + дистантные метастазы (ДМ) (от 1 до 10)	21	52,5 %
Не проводилась	74	64,9 %

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

Системная лекарственная противоопухолевая терапия назначалась в следующих режимах:

Сунитиниб – 50 мг/сут внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв; в случае непереносимости стандартного режима сунитиниб назначался по схеме: 50 мг/сут внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв; сорафениб – 800 мг/сут, внутрь; темсиролимус 25 мг в/в 1 раз в неделю; эверолимус 10 мг/сут, внутрь; пазопаниб 800 мг/сут внутрь ежедневно; акситиниб 5 мг × 2 раза в день внутрь ежедневно; кабозантиниб 60 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно; ИНФ 3–6 млн. ед. п/к 3 раза в неделю + бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели; ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения; далее через 3 недели начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

На момент проведения нейрохирургической резекции неврологический дефицит отмечался у 84 (73,6 %) пациентов, из них у 62 (63,2%) выявлены признаки внутричерепной гипертензии (Таблица 3).

Таблица 3 – Неврологическая симптоматика у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

Общемозговая симптоматика		
	Абс.	%
Головная боль	64	56,1 %
Тошнота		
Рвота		
Очаговая симптоматика		
Двигательные нарушения	16	14 %
Чувствительные нарушения		
Нарушение зрения		

Поражение экстрапирамидной системы		
Нарушение координаторных проб	17	14,9 %
Головокружение		
Атаксия		
Пароксизмальная симптоматика		
Тонико-клонические судороги	9	7,9 %
Симптоматика, связанная с нарушением высших когнитивных функций		
Нарушением памяти	6	5,2 %
Нарушение речи		
Нарушение внимания		
Бессимптомное течение (МГМ выявлены при МРТ ГМ)		
Нет симптомов	8	7 %

Из всей когорты пациентов состояние глазного дна оценено у 85,9% (n=98) пациентов, из них у 63,2% (n=62) 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.

2.2 Критерии отбора пациентов на нейрохирургическую резекцию

Ключевым моментом в современном нейрохирургическом лечении МГМ является ясное понимание критериев отбора кандидатов на НХР. Решение о проведении НХР принималось на мультидисциплинарном консилиуме отделения с участием нейрохирурга, радиотерапевта и онколога.

Нейрохирургическую резекцию МГМ проводили при наличии у пациента крупного (более 3 см в диаметре) метастаза в головном мозге; при наличии МГМ очага любых размеров, вызывающего прогрессирующую неврологическую симптоматику, и в случае наличия признаков внутричерепной гипертензии.

2.3 Методы нейровизуализации

Для нейровизуализации МГМ использовались МРТ-аппараты с величиной магнитного поля не менее 1,5 тесла (Тл), с введением контрастного вещества в режимах T1, T2, диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), FLAIR, в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях.

Моделирование НХР осуществлялось в операционной на стойке нейронавигации, в которую были предварительно загружены изображения в режиме T1 с контрастным усилением.

После нейрохирургического этапа лечения контрольное обследование выполнялось на следующие сутки для оценки наличия остаточной опухоли и возможных геморрагических осложнений (КТ), а также через 4 недели (МРТ с КУ) после НХР с целью контроля опухоли и динамики заболевания.

Для дифференциальной диагностики радионекроза и локальных рецидивов у пациентов, получивших радиотерапию, применялась МР-перфузия и/или ПЭТ-КТ головного мозга.

Динамический контроль и оценка токсичности проводилась в соответствии с общими критериями токсичности по шкале CTC-NCI. Оценка эффективности лечения со стороны экстракраниальных метастазов проводилась по шкале RECIST.

2.4 Методика проведения нейрохирургической резекции

НХР производилась в условиях операционного блока нейрохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». 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.

2.5 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 Cox (модель пропорциональных рисков Кокса). Коэффициенты в математической модели, а также границы доверительных интервалов рассчитывались с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.5.1).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1 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%, 35,6%, 30,8% и 19% соответственно (Рисунки 1–2).

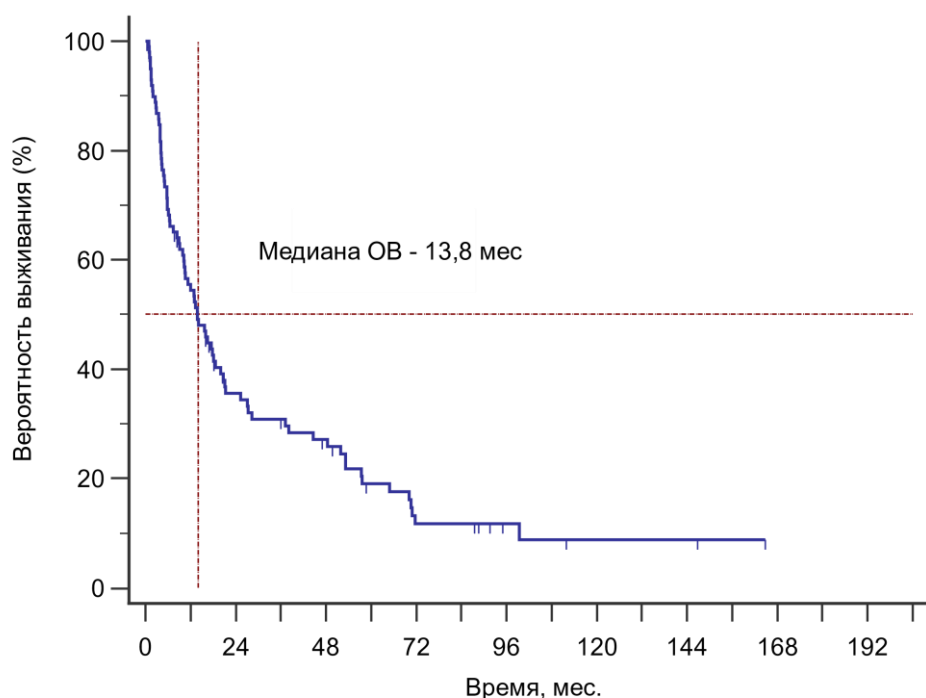


Рисунок 1 – Общая выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

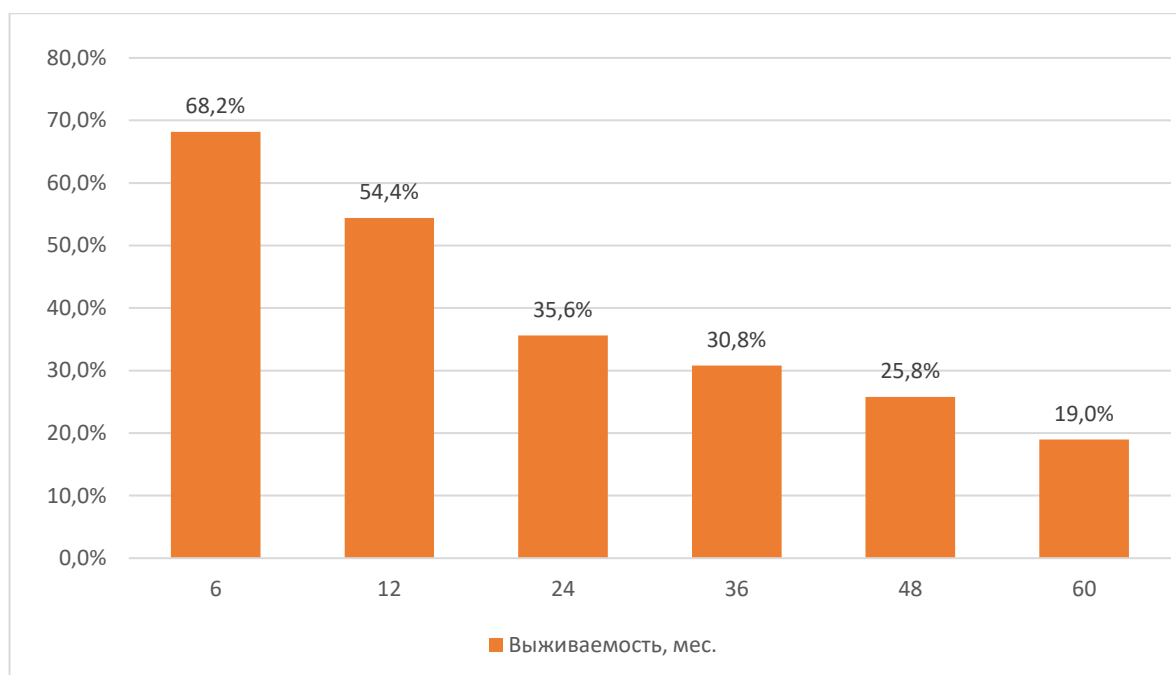


Рисунок 2 – Диаграмма общей выживаемости пациентов

3.1.1 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 ($\leq 3-4$ 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 значимым фактором прогноза общей выживаемости был 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 4.

Таблица 4 – 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 3.

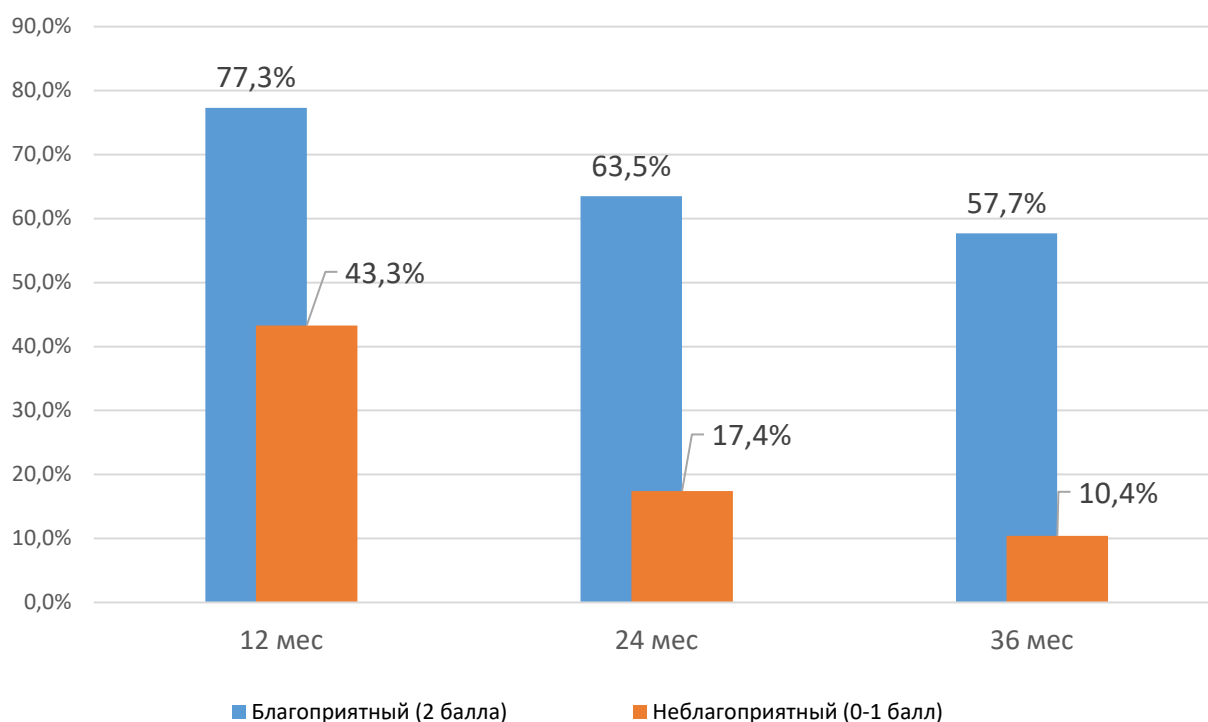


Рисунок 3 – Общая выживаемость в соответствии со шкалой прогноза

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

3.1.2 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

(OR – 0,71; 95% ДИ 0,39–1,26; p=0,2454) и тип резекции МГМ (OR – 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 5).

Таблица 5 – Анализ лечебных факторов, связанных с общей выживаемостью

	Число пациентов, абс. (%)	12 мес. ОВ	24 мес. ОВ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отношение рисков	р	Отношение рисков	р
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.

3.2 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 4).

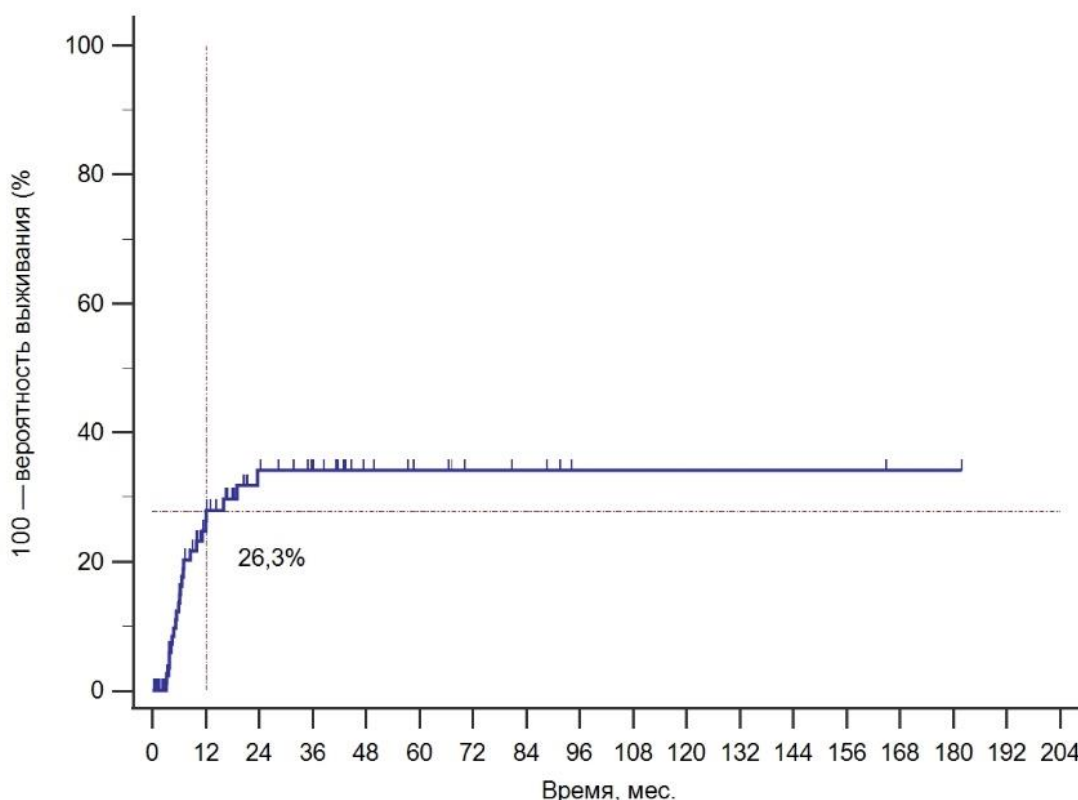


Рисунок 4 – Частота локальных рецидивов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

3.2.1 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 показали, 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; $p = 0,7795$) (Таблица 6).

Таблица 6 – 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.	

3.2.2 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 радиотерапии (есть в сравнении с отсутствием), проведение лекарственной противоопухолевой терапии (без лекарственного лечения, таргетной терапии и ИКТ).

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 7).

Таблица 7 – Анализ лечебных факторов, связанных с низким риском локальных рецидивов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

	Число пациент ов абс. (%)	12 мес. ЛР	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
			Отноше- ние рисков	p	Отноше- ние 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	0,3513
Послеоп. СРТ (нет)	74	31,5%	0,65		реф.	
Без лек. лечения	11	33,2%	реф.	0,1522	0,99	0,999
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.	

3.3 Дистантные метастазы

3.3.1 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 нейрохирургического лечения не достигнута. Число дистантных метастазов на сроке 6, 12 и 24 месяцев составила 15,5%, 24,1% и 35,8%, соответственно (Рисунок 5).

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.

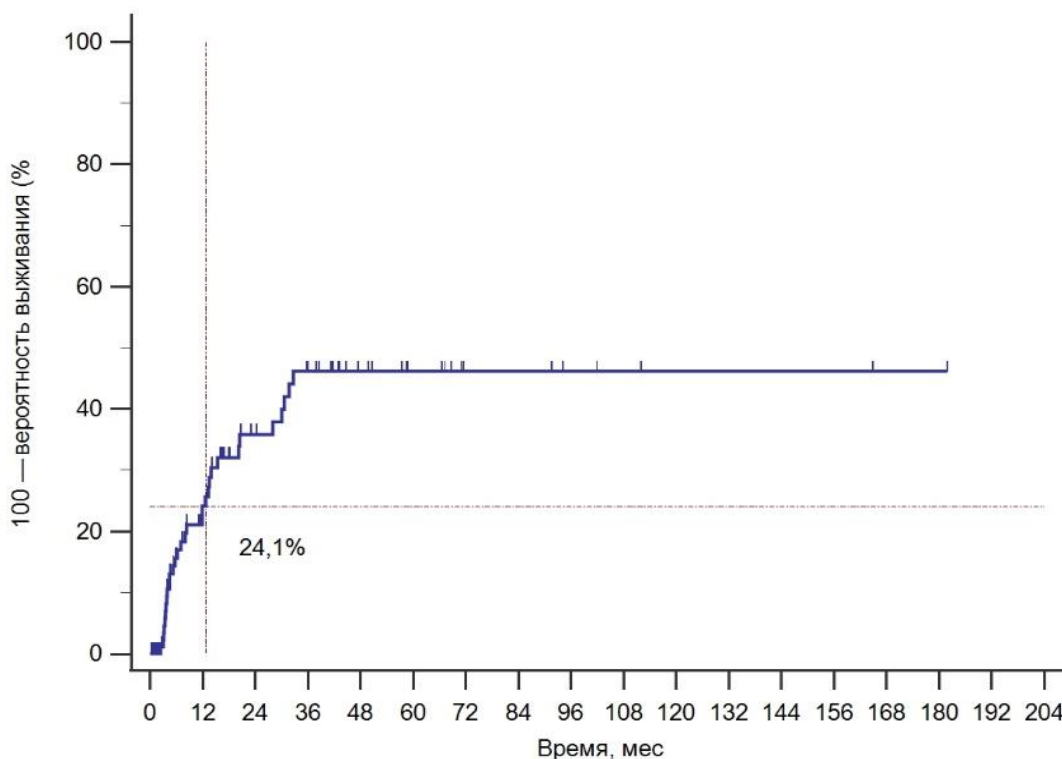


Рисунок 5 – Частота дистантных метастазов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

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; $p=0,0028$).

Результаты однофакторного и многофакторного анализа риска развития дистантных метастазов у пациентов в зависимости от анализируемых клинических факторов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Анализ клинических факторов, связанных с низким риском дистантных метастазов у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

	Число пациент ов абс. (%)	12 мес. ДМ	24 мес. ДМ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отноше- ние рисков	р	Отноше- ние рисков	р
Возраст >60	48	24,4%	39,4%	реф.	0,7923	–	–
Возраст ≤ 60	66	24,2%	34,2%	0,90		–	–
Пол (муж)	77	27,3%	36,1%	реф.	0,433	–	–
Пол (жен)	37	17,3%	38,5%	1,35		–	–
Функц. статус (ИК ≤ 70)	25	78,6%	–	реф.	0,0078	–	–
Функц. статус (ИК ≥ 80)	89	21,1%	32,1%	0,11		–	–
Число МГМ (≤ 3)	101	19,8%	27,9%	реф.	0,0015	реф.	0,0028
Число МГМ (≥ 4)	13	68,3%	75,0%	6,15		2,29	
Кровоизлияние (есть)	37	25,3%	41,0%	реф.	0,322	–	–

Кровоизлияние (нет)	77	23,5%	36,0%	0,68		–	–
Невр. дефицит (есть)	14	39,9%	–	реф.	0,8642	–	–
Невр. дефицит (нет)	100	24,8%	35,0%	1,09		–	–
ЭКМ (есть)	37	34,1%	68,3%	реф.	0,0042	реф.	0,0473
ЭКМ (нет)	56	13,9%	22,8%	0,27		0,45	

Таким образом, фактором, влияющим на развитие дистантных метастазов в головном мозге после проведения НХР, является дооперационное число метастазов в головном мозге.

3.3.2 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, с наличием 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 (Таблица 9).

Таблица 9 – Анализ лечебных факторов, связанных с лучшей выживаемостью без дистантного метастазирования у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после нейрохирургической резекции

	Число пациентов абс. (%)	12 мес. ДМ	24 мес. ДМ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отношение рисков	р	Отношение рисков	р
Послеоп. СРТ (есть)	74	35,2%	45,7%	реф.	0,0673	реф.	0,1273
Послеоп. СРТ (нет)	40	18,8%	31,0%	0,47		1,80	
Без лек. лечения	11	40,0%	70,0%	реф.	<0,0001	реф.	–
Интерферонотерапия	10	67,6%	83,3%	0,90		1,13	0,8346
Таргетная терапия	74	14,4%	25,9%	0,20		0,19	0,0003
Иммунотерапия (анти-PDL-1)	11	0,0%	12,5%	0,07		0,07	0,0116
Нефрэктомия (есть)	24	31,4%	45,1%	реф.	0,993	реф.	0,4977
Нефрэктомия (нет)	81	24,0%	25,9%	1,004		1,40	
Число удаленных МГМ (1)	68	21,3%	31,0%	0,54	0,106	0,74	0,5694
Число удаленных МГМ (≥ 2)	46	28,5%	48,0%	реф.		реф.	

Еп-блок резекция	102	20,4%	33,9%	0,16	0,0049	1,67	0,3323
Фрагментарная резекция	12	55,6%	70,4%	реф.		реф.	

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.

3.3 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 выводы, что проведение нейрохирургической резекции позволяет добиться быстрого регресса неврологической симптоматики и сохранения и/или улучшения функционального статуса пациентов.

3.4 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 (Таблица 10). Лечение осложнений осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями.

Таблица 10 – Послеоперационные осложнения

Осложнения	n = 47	Частота (%)
Кровоизлияние	37	32,4
Перифокальный отек	6	5,2
Гемипарез	1	0,8
Судорожные приступы	3	2,6

3.5 Алгоритм лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге

Основываясь на полученных данных проведенного исследования, был оптимизирован алгоритм лечения пациентов с МГМ РП, который наглядно демонстрирует порядок действий для достижения оптимального результата.

При наличии плановых показаний к проведению нейрохирургической резекции необходимо определить прогноз общей выживаемости в соответствии с ранее разработанной шкалой прогноза ОВ. НХР показана пациентам с высоким функциональным статусом и отсутствием (или лекарственной стабилизацией) экстракраниальных метастазов. Необходимо учесть, что лучшие показатели ОВ достигаются у пациентов с наличием нефрэктомии в анамнезе и проведением лекарственной противоопухолевой (таргетной или иммунотерапии анти-PDL) терапии.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом ОВ плановое проведение НХР не целесообразно, поскольку не обеспечивает увеличение ОВ. В этой клинической ситуации необходимо рассмотреть другие варианты локального лечения (стереотаксическая радиотерапия, ОВГМ).

В случае проведения НХР стереотаксическую радиотерапию послеоперационного ложа целесообразно проводить у пациентов с фрагментарной резекцией метастатического очага, но не в случае выполнения ep-блок-резекции, поскольку в этой клинической ситуации не обеспечивается улучшение локального контроля в послеоперационной полости.

В случае множественного поражения головного мозга, независимо от типа резекции, необходимо проведение послеоперационной радиотерапии (РХ или ОВГМ) оставшихся после НХР метастатических очагов.

Всем пациентам необходимо проведение адьювантной противоопухолевой (таргетной или иммунотерапии анти-PDL-1) терапии.

Таким образом, оптимизированный алгоритм лечения является наглядным пособием, который можно использовать в клинической практике для определения оптимальной тактики лечения пациентов с МГМ РП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Распространенность

Рак почки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире с ежегодными показателями заболеваемости и смертности 338 000 и 144 000 случаев соответственно [52].

По данным Международного агентства по изучению онкологических заболеваний, возникновение новых случаев заболевания РП в 2020 году в Российской Федерации (РФ) среди мужского и женского населения составило 5,5% и 7,3% соответственно [7, 138].

Особенностью клинического течения РП является метастазирование в головной мозг. По данным Lamba и соавт. (2021), ежегодный показатель частоты метастазирования в ГМ у пациентов с метастатическим РП составляет 10,84% [81].

Анализируя статистику заболеваемости РП в РФ и учитывая данные канцер-регистров о частоте регистрации МГМ, можно предположить, что ожидаемая частота развития МГМ РП в общей структуре составит 11%, при этом у мужчин частота возникновения МГМ – 5,8% ($\approx 1,416$ в год), а у женщин – 4,6% ($\approx 1,127$ в год).

Возникновение МГМ осложняет клиническое течение болезни, ухудшает качество жизни и является непосредственной причиной смерти онкологических пациентов. Несмотря на совершенствование локальных и системных методов лечения, в настоящее время нет единого мнения о тактике лечения этой когорты пациентов.

В структуре комплексного подхода к лечению пациентов с МГМ нейрохирургическая резекция является основной лечебной опцией для пациентов с симптоматическими единичными, а в некоторых клинических ситуациях и для пациентов с множественными МГМ (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты серий исследований нейрохирургической резекции у пациентов с метастазами в головном мозге всех локализаций, в том числе и рака почки

Автор, год исследования	Метод лечения	Число пациентов	Медиана ОВ	P
Chang-Hyun Lee, Dong Gyu Kim и соавт. (2013)	НХР	157	19,3 мес. ТУ – 20,4 мес.	< 0,01
			ФУ – 15,1 мес.	
A. Mintz, J Kestle и соавт. (1996)	ОВГМ и НХР	41	5,6 мес.	0,24
C. Vecht, H Наахма-Reiche (1993)	ОВГМ и НХР	32	10	0,04
R. Patchell, P.A. Tibbs (1998)	НХР	46	10,7	0,39
Seiichi Yoshida, Hideaki Takahashi (2009)	НХР	38	20,5	< 0,01
	НХР и радиотерапия	27	35,5	< 0,01
Kocher и соавт. (2011)	НХР и ОВГМ	81	10,9 (с ОВГМ)	> 0,01
			10,7 (без ОВГМ)	
Paek S. (2005)	НХР	208	RPA I – 16,1 мес. RPA II – 7,2 мес. RPA III – 1,4 мес.	< 0,001

Целями нейрохирургической резекции являются быстрый регресс неврологической симптоматики, улучшение качества жизни, достижение удовлетворительного локального контроля и увеличение общей выживаемости пациентов.

Технику и объем НХР в большей степени определяет структурная организация метастатического очага в ГМ. Метастатические очаги в головном мозге при РП чаще имеют солидное строение и характеризуются наличием внутриопухолевых кровоизлияний, нередко отмечается наличие некротического компонента.

Оптимальным представляется выполнение резекции МГМ единым блоком, с включением перифокальной и периваскулярной зон вокруг метастатического узла. По данным морфологических исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», в объем en-блок-резекции включается зона опухолевой инфильтрации перифокального мозгового вещества (от 1 до 3 мм) и зона патологических сосудов, в которой могут быть опухолевые клетки (от 3 до 5 мм) [1, 4].

В случае, когда выполнение en-блок-резекции представляется невозможным (наличие выраженного некротического компонента, локализация в функционально значимых зонах, значительная васкуляризация, большой размер очага), выполняется фрагментарная резекция МГМ, позволяющая удалить опухоль по частям, однако использование данного метода часто связано с увеличением риска локального рецидива и лептоменингеальной прогрессии [108].

В случае наличия множественных МГМ Bindal и соавт. (1994) показали, что удаление нескольких метастатических очагов также эффективно, как и резекция единичного очага в ГМ [28].

В исследовании Волковой М.И. (2002) также подчеркивается возможность резекции не только единичного метастатического узла, но и множественных МГМ у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3-х месяцев [6].

Выживаемость пациентов с метастазами РП в головном мозге после НХР зависит от множества клинических и лечебных факторов. Однако результаты

клинических исследований показывают противоречивые данные о значимых клинических и лечебных факторах, определяющих прогноз ОБ и интракраниальную прогрессию (локальных рецидивов и дистантных метастазов) у пациентов с МГМ РП после проведения нейрохирургической резекции, что обуславливает актуальность проведенного исследования.

4.2 Факторы прогноза общей выживаемости

Изучение факторов прогноза ОБ пациентов с метастазами РП в головном мозге является важной задачей для стратификации пациентов в группы различного прогноза и определения оптимального подхода к лечению этой когорты пациентов [90, 129].

Имеющиеся прогностические системы ОБ пациентов с МГМ значительно различаются по набору клинических факторов.

В отношении пациентов с метастазами рака почки Alì и соавт. (2019) была создана прогностическая шкала (CERENAL), где значимыми факторами благоприятного прогноза ОБ были молодой возраст пациента на момент выявления первичных МГМ (≤ 50), высокий функциональный статус по шкале Карновского (> 70), контроль первичного очага, отсутствие экстракраниальных метастазов и количество МГМ [48].

Также информативной в отношении прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ является диагност-адаптированная шкала Graded Prognostic Assessment (GPA), разработанная Sperduto и соавт. (2012), где РП выбран в качестве одного из 5 видов злокачественных опухолей. Клиническими факторами благоприятного прогноза ОБ у пациентов с метастазами РП в головном мозге по шкале DS-GPA были высокий функциональный статус, контролируемый первичный очаг и экстракраниальные метастазы, уровень гемоглобина ($\geq 12,6$ г/дл) и молодой возраст пациентов [129].

В вышеуказанных прогностических инструментах молодой возраст является одним из факторов благоприятного прогноза ОБ.

Результаты представленного исследования не показали преимущество общей выживаемости у пациентов более молодого возраста (≤ 60 лет) в сравнении с более возрастными пациентами (> 60 лет, $p=0,1389$). Показатели ОВ на сроке 12 месяцев у пациентов старше 60 в сравнении с ≤ 60 лет составили 52,3% и 56,1%, соответственно.

Lagerwaard и соавт. (1999) провели анализ следующих прогностических факторов, потенциально влияющих на ОВ у пациентов с МГМ: возраст, пол, функциональный статус, количество МГМ, локализация первичной опухоли, экстракраниальные метастазы и метод лечения. Результаты исследования показали, что пол не был статистически значимым фактором, влияющим на ОВ у пациентов с МГМ рака почки, но являлся неблагоприятным фактором в отношении ОВ у пациентов с диагнозом рака легкого [80].

В представленном исследовании показатели ОВ на сроке 12 месяцев среди мужского и женского полов составили 50,4% и 62,6%, соответственно, статистического влияния пола на ОВ не обнаружено ($p=0,7426$), что согласуется с исследованием Lagerwaard и соавт. (1999) [80].

Имеющиеся клинические данные показывают, что для РП с МГМ наиболее характерно метакхронное метастазирование [154]. Эти данные подтверждаются результатами проведенного анализа: метакхронное метастазирование было у 86,8% пациентов.

Результаты исследования Nussbaum и соавт. (1996) показали одинаковую частоту встречаемости единичных и множественных МГМ при РП [100]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании Волковой М.И. (2002) [6]. Результаты представленного исследования показали, что единичные метастазы в ГМ встречались у 81,5% пациентов, что подтверждается результатами исследования Ritesh R. Kotecha и соавт. (2021), согласно которому единичные метастазы в ГМ встречались у 63% пациентов, а множественные МГМ – у 39% пациентов [79].

Имеющиеся данные клинических исследований показывают преимущество НХР в отношении увеличения ОБ у пациентов с высоким функциональным статусом [64, 158].

Результаты проведенного анализа также продемонстрировали преимущество ОБ у пациентов с высоким функциональным статусом ($p < 0,0001$). Показатели ОБ у пациентов с функциональным статусом (≤ 70) на сроках 12 и 24 месяцев составили 45,5% и 0,0%, соответственно, а у пациентов с функциональным статусом (≥ 80) показатели ОБ на тех же сроках составили 69,1% и 46,1%, соответственно.

По данным большинства литературных источников, отсутствие экстракраниальных метастазов является предиктором благоприятного прогноза выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головном мозге [57].

Lagerwaard и соавт. (1999) продемонстрировали, что наряду с функциональным статусом важнейшим фактором прогноза ОБ была активность экстракраниальной болезни [80].

В представленном исследовании у 54,8% пациентов были экстракраниальные метастазы на момент проведения НХР. Наиболее часто метастазы локализовались в легких и костях.

Полученные результаты согласуются с другими исследованиями: Wronski (1996), где частота метастатического поражения легких и костей отмечалась у 55% и 32%, соответственно; Волковой М.И. (2002) – у 56,3% и 26,6% пациентов, соответственно; Bianchi и соавт (2012) – у 45,2% и 29,5%, соответственно; и у Wyler. (2014), где метастазы в легкие и кости встречались у 75% и 40% пациентов, соответственно [6, 25, 154, 156].

Результаты проведенного анализа подтверждают имеющиеся данные о важности влияния экстракраниального статуса болезни на показатели ОБ у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге: показатели ОБ у пациентов с наличием экстракраниального поражения на сроках 12 и 24 месяцев составили 47,1% и 18,9%, соответственно, а у пациентов с отсутствием экстракраниального прогрессирования – 71,9% и 56,4%, соответственно ($p = 0,0107$).

Результаты имеющихся клинических исследований показали, что множественное метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза ОВ в сравнении с пациентами с единичными МГМ [16, 62, 117].

Однако Bindal и соавт.(1994) показали, что в случае множественных МГМ, при условии выполнения НХР всех имеющихся очагов, прогноз ОВ такой же, как и у пациентов с единичными очагами, что впоследствии подтвердилось в более поздних исследованиях [28, 69, 118].

В проведенном исследовании у 20 (17,5%) пациентов была выполнена резекция 2-х и у 1 пациента 3-х МГМ. Показатели ОВ у пациентов с наличием ≤ 3 МГМ на сроках 12 и 24 месяцев составили 58% и 39,2%, а у пациентов ≥ 4 на тех же сроках – 27,3% и 0,0%, соответственно.

Число МГМ в представленном исследовании было значимым фактором прогноза ОВ в однофакторном анализе ($p=0,0244$), но не подтвердило своего значения в многофакторном анализе.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что высокий функциональный статус (индекс Карновского 80% и выше) и отсутствие экстракраниальных метастазов являются значимыми факторами прогноза лучшей общей выживаемости пациентов с МГМ РП после нейрохирургической резекции.

На основании полученных данных создана шкала прогноза ОВ пациентов с метастазами РП в головном мозге, позволяющая классифицировать пациентов в различные группы прогноза ОВ и оптимизировать выбор пациентов для проведения НХР (Таблица 12).

Таблица 12 – Шкала прогноза нейрохирургической резекции

Прогноз	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Неблагоприятный (0–1 балл)	43,3	17,4	10,4
Благоприятный (2 балла)	77,3	63,5	57,7

4.3 Факторы прогноза локальных рецидивов

Обеспечение локального контроля удаленного метастатического очага имеет важное значение в сохранении качества жизни и прогнозе ОВ у пациентов с метастазами РП в головном мозге. В отношении факторов прогноза локальных рецидивов после НХР Patel и соавт. (2015) показали, что большой размер метастатического очага в значительной степени связан с высокой частотой локального рецидива [108]. В представленном исследовании локальные рецидивы в послеоперационном ложе после проведения НХР зарегистрированы у 24 (21%) пациентов.

Статистически значимым прогнозом высокого риска развития локального рецидива является наличие очагов с максимальным диаметром ≥ 2 см ($p < 0,0001$). Частота локальных рецидивов в группе пациентов с объемом очага ≥ 2 см и < 2 см на сроке 12 месяцев составила 57,1% и 7,0% соответственно ($p < 0,0001$).

В некоторых исследованиях показано, что наличие кровоизлияния в МГМ было связано с увеличением риска локальных рецидивов [72], однако по данным проведенного анализа наличие кровоизлияния не было статистически значимым фактором высокого риска локального рецидива ($p = 0,3277$).

Таким образом, фактором высокого риска возникновения локальных рецидивов в ранее оперированной зоне является объем МГМ более 2 см, что необходимо учитывать при планировании НХР.

4.4 Факторы прогноза дистантных метастазов в головном мозге

Наряду с общей выживаемостью, развитие дистантных метастазов, определяемых как появление метастатических очагов вне зоны ранее проведенного локального лечения, является достаточно частым клиническим проявлением у пациентов с МГМ РП после НХР.

В исследовании Binal и соавт. (1995) частота возникновения дистантных метастазов составила 33,3% [27].

Аналогичные данные продемонстрировали Neßler и соавт. (2022), где частота регистрации дистантных метастазов составила 33,75% [65].

Основными неблагоприятными факторами прогноза дистантного метастазирования в исследованиях были низкий функциональный статус ($p=0,002$), множественные МГМ, наличие экстракраниальных метастазов и неврологический дефицит ($p=0,036$).

Binal и соавт. (1995) продемонстрировали результаты проведенного исследования, по данным которого статистически значимыми факторами прогноза высокого риска развития дистантных метастазов являлись: экстракраниальное поражение ($p=0,008$), функциональный статус (индекс Карновского (< 70) ($p=0,008$)), время до развития рецидива менее 4 месяцев ($p=0,008$) и возраст старше 40 лет ($p=0,51$) [27]. В представленном исследовании дистантные метастазы развились у 27,2% пациентов.

Статистически значимым фактором прогноза высокого риска дистантного метастазирования является множественное метастатическое (≥ 4 очагов) поражение головного мозга ($p=0,0519$). Частота дистантного метастазирования в группах пациентов с числом МГМ ≤ 3 и ≥ 4 на сроке 12 месяцев составила 19,8% и 68,3% соответственно.

Возраст пациентов ($p=0,7923$), пол ($p=0,4330$), кровоизлияние в МГМ ($p=0,3220$), наличие неврологического дефицита ($p=0,8642$) не являлись статистически значимыми факторами прогноза дистантного метастазирования.

Таким образом, фактором, влияющим на развитие дистантных метастазов в головном мозге после проведения нейрохирургической резекции, является дооперационное количество МГМ.

4.5 Влияние лечебных методов на общую выживаемость и интракраниальную прогрессию пациентов с МГМ РП после нейрохирургической резекции

Выживаемость пациентов с МГМ РП зависит от контроля интракраниальных и экстракраниальных метастатических очагов, что снижает риск смерти от интракраниальной и экстракраниальной прогрессии болезни. Поэтому для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с метастазами РП в головном мозге необходимо оценить эффективность лечебных опций в отношении ОВ, локального контроля метастатических очагов в головном мозге и контроля экстракраниальных метастазов.

В отдельных исследованиях было показано, что сочетание нефрэктомии и интерферонотерапии (ИФН) улучшало показатели ОВ пациентов в сравнении с проведением только ИФН [53, 92].

В ретроспективном исследовании Brown и соавт. (2021) было показано, что проведение нефрэктомии у пациентов с МГМ РП было связано с лучшей ОВ по сравнению с пациентами без проведения нефрэктомии ($p=0,02$). Общая выживаемость в группах пациентов с проведением и без проведения нефрэктомии на сроке 12 месяцев составила 91% и 50%, на сроке 24 месяцев – 91% и 33%, соответственно [33].

Полученные результаты данного исследования также согласуются с результатами Brown и соавт. (2021). У пациентов в группе с проведением нефрэктомии общая выживаемость на сроках 12 и 24 месяцев составила 65,3% и 45,1% в сравнении с группой пациентов без проведения нефрэктомии на тех же сроках 28,6% и 5,7%, соответственно ($p=0,0016$).

В отдельных клинических исследованиях была показана эффективность нефрэктомии в сочетании с таргетной терапией в сравнении только с таргетной терапией [24, 55].

В исследовании Волковой М.И. (2002) медиана ОВ составила 24,6 месяцев и 11,4 месяцев в группах пациентов с проведением и без проведения нефрэктомии соответственно [6].

В исследовании Li и соавт. (2021) медиана выживаемости для пациентов без нефрэктомии составила 4 месяца, а для пациентов с нефрэктомией – 19 месяцев. Общая выживаемость в течение 1 года составила 72,6% в группе хирургического лечения и 45,2% в группе без хирургического вмешательства.

Таким образом, неблагоприятными факторами прогноза ОВ были отсутствие нефрэктомии и системной противоопухолевой терапии [85].

Результаты проведенного исследования показывают, что лучшая выживаемость пациентов после НХР достигнута у пациентов с наличием нефрэктомии ($p=0,0016$), с проведением таргетной ($p=0,0008$) и иммунотерапии ($p=0,0024$), что согласуется с вышеуказанными исследованиями.

Важность системного противоопухолевого лечения и нефрэктомии также была подтверждена результатами Tatsugami и соавт. (2015), De Groot и соавт. (2016), Du и соавт. (2016), Hirsch и соавт. (2021), Brown и соавт. (2021) [33, 46, 47, 66, 140].

По результатам проведенного исследования применение лекарственной противоопухолевой терапии увеличивает общую выживаемость у пациентов с МГМ РП в рамках проведения комбинированного лечения.

Таким образом, проведение НХР необходимо рассматривать в рамках проведения противоопухолевой лекарственной терапии, что обеспечивает увеличение показателей общей выживаемости на сроках 12 месяцев и 24 месяца в группах пациентов с проведением иммунной ($p=0,0024$) и таргетной терапии ($p=0,0008$) в сравнении с группами пациентов с проведением интерферонотерапии ($p=0,1520$) или без проведения лекарственной противоопухолевой терапии.

Следовательно, максимальное увеличение показателей ОВ после проведения НХР по поводу метастазов рака почки в головном мозге достигается у пациентов с высоким функциональным статусом, наличием нефрэктомии в анамнезе и

проведением таргетной или иммунной терапии после НХР, что определяет эту когорту пациентов как оптимальную для проведения НХР.

Влияние локального контроля в послеоперационной полости на ОВ в зависимости от метода резекции метастатического очага было показано в исследовании Olesrud (2019), где медиана ОВ у пациентов с фрагментарной резекцией была 5,6 месяцев в сравнении с 12 месяцами у пациентов с en-блок-резекцией [102].

Аналогичные результаты были представлены в исследовании Winther и соавт. (2022), в котором было показано значение выполнения en-блок-резекции с целью увеличения ОВ [153].

По результатам проведенного исследования ОВ на сроках 12 месяцев и 24 месяцев в группе пациентов с фрагментарной резекцией составила 60% и 20% в сравнении с группой пациентов с en-блок-резекцией 53,8% и 36,3% на тех же сроках, соответственно.

В отношении локального контроля в ложе удаленного метастатического очага результаты исследования Patel и соавт. (2010) показали, что фрагментарный тип резекции связан с увеличением частоты локальных рецидивов в сравнении с en-блок-резекцией (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1–2,6; $p=0,03$) [107]. Тем не менее авторы подчеркнули, что в определенных клинических ситуациях выполнение en-блок-резекции невозможно, например, при локализации очагов в функционально значимых зонах или при наличии крупных очагов с выраженным некротическим компонентом.

В проведенном исследовании en-блок-резекция метастатического очага выполнена у 89,4% пациентов ($n=102$), а фрагментарная резекция – у 10,5% ($n=12$) пациентов.

По результатам проведенного анализа оптимальным методом нейрохирургической резекции является выполнение en-блок-резекции, поскольку обеспечивает максимальное снижение частоты локальных рецидивов в послеоперационном ложе до 21,0% в сравнении с фрагментарным удалением метастатического очага – 69,0% ($p<0,0001$).

С учетом высокого риска развития локального рецидива после проведения НХР всем пациентам рекомендуется проведение послеоперационной радиотерапии ложа удаленной опухоли [38, 126].

Проведение послеоперационной радиотерапии ложа удаленной опухоли рассматривается у всех пациентов, независимо от типа резекции метастатического очага. Однако вопрос о необходимости проведения радиотерапии у пациентов с еп-блок-резекцией является спорным, поскольку отсутствуют данные об улучшении локального контроля после добавления радиотерапии у этих пациентов.

В представленном исследовании была изучена эффективность послеоперационной радиотерапии в зависимости от типа резекции метастатического очага.

В группе пациентов с еп-блок-резекцией без проведения послеоперационной радиотерапии у 18,2% пациентов возник локальный рецидив в сравнении с 13,9% пациентов с проведением послеоперационной радиотерапии ($p=0,9601$).

В группе пациентов с фрагментарной резекцией без проведения послеоперационной радиотерапии у 87,5% пациентов отмечено возникновение локального рецидива по сравнению с 0% в группе с проведением послеоперационной радиотерапии ($p=0,0418$).

На рисунке 6 представлены результаты проведенного анализа по оценке эффективности послеоперационной радиотерапии в зависимости от типа резекции метастатического очага в головном мозге.

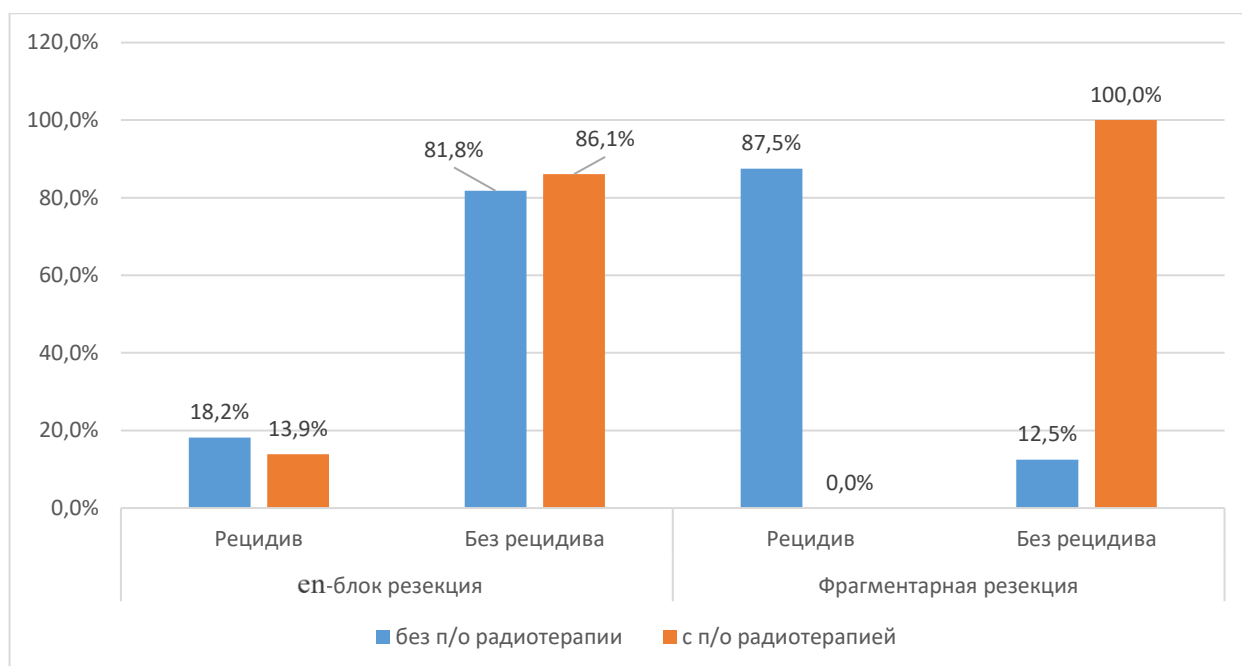


Рисунок 6 – Эффективность послеоперационной радиотерапии в зависимости от типа резекции метастатического очага в головном мозге

Таким образом, проведение послеоперационной радиотерапии снижает риск локального рецидива только в группе пациентов с фрагментарным удалением ($p=0,0418$) метастатического очага, но не в группе пациентов с выполнением еп-блок-резекции ($p=0,9601$).

Общая выживаемость пациентов с метастазами РП в головном мозге зависит от локального контроля в ложе удаленного метастатического очага и риска развития новых (дистантных) метастазов вне зоны проведения НХР.

По данным многофакторного анализа, проведенного Vecil и соавт. (2005), RPA-класс, НХР или радиотерапия ассоциировались с факторами низкого риска развития дистантных метастазов ($p \leq 0,05$) [145].

В исследовании Choi и соавт. (2017) проведение противоопухолевой лекарственной терапии (ОР – 0,32; 95% ДИ 0,190–0,548; $p < 0,0001$) улучшало показатели выживаемости без развития новых интракраниальных метастазов [42].

По результатам проведенного исследования лучшие показатели выживаемости, без развития новых (дистантных) метастазов в ГМ, были

достигнуты в группе пациентов с проведением таргетной ($p=0,0044$) и иммунной ($p=0,0211$) терапии после проведения НХР.

Частота развития дистантных метастазов у пациентов в группах без проведения противоопухолевой лекарственной терапии с проведением интерферонотерапии, таргетной и иммунотерапии на сроке 12 месяцев составила 40%, 67,6%, 14,4% и 0%, соответственно ($<0,0001$).

Результаты проведенного исследования, базирующиеся на практическом применении установленных факторов прогноза общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов, легли в основу разработанного алгоритма выбора нейрохирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге, который с учетом своей достаточной простоты и наглядности может быть использован в работе нейрохирургов, радиотерапевтов и онкологов (Приложение Б, Рисунок Б1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение церебральных метастазов РП является актуальной проблемой в онкологии. Как правило, поражение головного мозга при РП часто сочетается с выявлением метастазов на экстракраниальном уровне. В таких клинических ситуациях только комплексный подход к лечению такой когорты пациентов позволяет увеличить общую выживаемость, снизить проявление неврологической симптоматики, минимизировать риск локальных рецидивов и дистантных метастазов в головном мозге, стабилизировать экстракраниальные метастазы.

Несмотря на ограниченное количество наблюдений по данным отечественной и зарубежной литературы, тщательный анализ накопленного опыта свидетельствует о перспективности использования комплексного лечения (локальные и системные методы) пациентов с МГМ РП. Внедрение в клиническую практику таргетной и иммунотерапии, усовершенствование методик нейрохирургической резекции и радиотерапии позволили обеспечить удовлетворительные результаты в отношении ОВ, ЛР и ДМ у пациентов с МГМ РП.

Для выбора оптимальной лечебной стратегии необходимо применение алгоритма. Полученные данные в проведенной научно-исследовательской работе (определены клинический и лечебные факторы, влияющие на прогноз ОВ, ЛР и ДМ; создана шкала прогноза ОВ; произведена стратификация пациентов в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза) дают возможность принять решение в отношении показаний к тому или иному методу лечения, делая его персонализированным.

Согласно разработанной шкале прогноза общей выживаемости был оптимизирован алгоритм выбора тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке почки.

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 РП в ГМ 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 en-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 en-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 метастатического очага в головном мозге с перифокальной и периваскулярной зонами (en-блок-резекция). В случае выполнения фрагментарного удаления метастаза в головном мозге, для снижения риска локального рецидива проведение послеоперационной радиотерапии является необходимой опцией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГМ – головной мозг

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДМ – дистантные метастазы

ЗНО – злокачественные новообразования

ИК – индекс Карновского

ИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

КУ – контрастное усиление

ЛР – локальный рецидив

МГМ – метастазы в головном мозге

МРТ – магнитно-резонансная томография

НХР – нейрохирургическая резекция

ОВ – общая выживаемость

ОВГМ – облучение всего головного мозга

РН – радионекроз

РП – рак почки

РХ – радиохирургия

СРТ – стереотаксическая радиотерапия

ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы

ЭКМ – экстракраниальные метастазы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешин, В. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных метастазов злокачественных опухолей / В. А. Алешин, А. Х. Бекашев, Д. М. Белов [и др.]. – Москва, 2014. – 39 с.
2. Банов, С. М. Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.18 / Банов Сергей Михайлович; [Место защиты: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2020. – 199 с.
3. Банов, С. М. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов / С. М. Банов, А. В. Голанов, С. Р. Ильялов [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – № 80 (2). – С. 35–46.
4. Белов, Д.М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.12 / Белов Дмитрий Михайлович; [Место защиты: ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН"]. – Москва, 2011. – 122 с.
5. Ветлова, Е. Р. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге / Е. Р. Ветлова, С. М. Банов, А. В. Голанов // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени академика Н.Н. Бурденко. – 2017. – № 81 (6). – С. 108–115.
6. Волкова, М. И. Результаты лечения и прогноз больных раком почки с метастазами в головной мозг: диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Волкова Мария Игоревна. – Москва, 2002. – 146 с.
7. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О Шахзадова.

– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с.

8. Лошаков, В. А. Метастатическое поражение головного мозга / В. А. Лошаков, Г. Л. Кобяков, А. В. Голанов [и др.] // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии / Коновалов А.Н. – М/: ИП «Т.А. Алексеева», 2012. – С. 321–342.

9. Лошаков, В. А. Хирургия метастазов головного мозга / В. А. Лошаков. // Вестник Московского онкологического общества. – 2004. – № 1. – С. 7–8.

10. Олюшин, В. Е. Лечение метастазов в головной мозг / В. Е. Олюшин // Вопросы онкологии. – 2006. – № 52 (4) – С. 438–442.

11. 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 [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 49-57.

12. Рощина, К.Е. Современные возможности нейрохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга / К.Е. Рощина, А.Х. Бекашев, Т.Г. Гаспарян [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 2022. – Т. 86, № 5. – С. 119–125.

13. Рощина, К.Е. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы / К.Е. Рощина, А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 107–113.

14. Шубникова, Е. В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств / Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – № 8 (1). – С. 9–22.

15. Abdel-Rahman, O. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis / O. Abdel-Rahman, H. ElHalawani, M. Fouad // Immunotherapy. – 2015. – Vol .7 (11). – P. 1213–1227.

16. Ali, M. A. Survival patterns of 5750 stereotactic radiosurgery-treated patients with brain metastasis as a function of the number of lesions / M. A. Ali, B. Hirshman, B. Wilson [et al.] // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 107. – P. 944–951.
17. Al-Zabin, M. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation / M. Al-Zabin, W. Ullrich, A. Brawanski [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2010. – Vol. 152 (11). – P. 1887–1892.
18. Badalament, R. Surgical treatment of brain metastases from renal cell carcinoma / R. Badalament, R. Gluck, G. Wong [et al.] // *Urology.* – 1990. – Vol. 36 (2). – P. 112–117.
19. Barnholtz-Sloan, J. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System / J. Barnholtz-Sloan, A. Sloan, F. Davis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (14). – P. 2865–2872.
20. Basali, A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy / A. Basali, E. Mascha, I. Kalfas [et al.] // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93 (1). – P. 48–54.
21. Bates, J. Radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma in the targeted therapy era: The University of Rochester Experience / J. Bates, P. Youn, C. Peterson [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 40 (5). – P. 439–443.
22. Beck, J. Final results of the European advanced renal cell carcinoma sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: A large open-label study in diverse community settings / J. Beck, G. Procopio, E. Bajetta [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (8). – P. 1812–1823.
23. Bennani, O. Brain metastasis from renal cell carcinoma / O. Bennani, S. Derrey, O. Langlois [et al.] // *Neurochirurgie.* – 2014. – Vol. 60 (1-2). – P. 12–16.
24. Bhindi, B. Comparative survival following initial cytoreductive nephrectomy versus initial targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma / B. Bhindi, E. Habermann, R. Mason [et al.] // *J Urol.* – 2018. – Vol. 200 (3). – P. 528–534.

25. Bianchi, M. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis / M. Bianchi, M. Sun, C. Jeldres [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23 (4). – P. 973–980.
26. Bilger, A. Stereotactic fractionated radiotherapy of the resection cavity in patients with one to three brain metastases / A. Bilger, D. Milanovic, H. Lorenz [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2016. – Vol. 142. – P. 81–86.
27. Bindal, R. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors / R. Bindal, R. Sawaya, M. Leavens [et al.] // *J Neurosurg.* – 1995. – Vol. 83 (4). – P. 600–604.
28. Bindal, R. Surgical treatment of multiple brain metastases / R. Bindal, R. Sawaya, M. Leavens [et al.] // *J. Neurooncol.* – 1994. – Vol. 79 (2). – P. 210–219.
29. Bodnar, L. Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish managed access program / L. Bodnar, A. Kopczyńska, J. Żołnierek [et al.] // *Clin Genitourin Cancer.* – 2019. – Vol. 17 (3). – P. e556–e564.
30. Bondy, M. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium / M.L. Bondy, M.E. Scheurer, B. Malmer [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113 (Suppl 7). – P.1953–1968.
31. Brennan, C. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases / C. Brennan, T. Yang, P. Hilden [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 88 (1). – P. 130–136.
32. Brenner, A. Review of current principles of the diagnosis and management of brain metastases / A. Brenner, A. Patel // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 857622.
33. Brown, L. Clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastasis treated with ipilimumab and nivolumab / L. Brown, K. Desai, W. Wei [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2021. – Vol. 9 (9). – P. e003281.
34. Brown, P. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 Trial / P. Brown, K. Ballman, J. Cerhan [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18 (8). – P. 1049–1060.

35. Bukowski, R. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the north American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program / R. Bukowski, W. Stadler, D. McDermott [et al.] // *Oncology*. – 2010. – Vol. 78 (5-6). – P. 340–347.
36. Cannady, S. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: A retrospective study / S. Cannady, K. Cavanaugh, S. Lee [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 58 (1). – P. 253–258.
37. Chamberlain, M. C. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma / M. C. Chamberlain, C. S. Baik, V. K. Gadi [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. i1–i24.
38. Chang, E. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery / E. Chang, U. Selek, S. Hassenbusch [et al.] // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 56 (5). – P. 936–945.
39. Chao, J. H. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases / J. H. Chao, R. Phillips, J. J. Nickson // *Cancer*. – 1954. – Vol. 7. – P. 682-699.
40. Chao, S. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis / S. Chao, M. Ahluwalia, G. Barnett [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 87 (3). – P. 449–457.
41. Choi, C. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control / C. Choi, S. Chang, I. Gibbs [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 84 (2). – P. 336–342.
42. Choi, S. Prognostic factors for survival of patients with synchronous or metachronous brain metastasis of renal cell carcinoma / S. Choi, S. Yoo, D. You [et al.] // *Clin Genitourin Cancer*. – 2017. – Vol. 15 (6). – P. 717–723.
43. Clarke, J. W. Stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy for patients with a single radioresistant brain metastasis / J. W. Clarke, S. Register, J. M. McGregor [et al.] // *Am J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 33. – P. 70–74

44. Cochran, D. The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery / D. C. Cochran, M. D. Chan, M. Aklilu [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2012. – Vol. 116 (5). – P. 978–983.
45. De Giorgi, U. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programmer / U. De Giorgi, G. Carteni, D. Giannarelli [et al.] // *BJU Int*. – 2019. – Vol. 123 (1). – P. 98–105.
46. De Groot, S. Survival in patients with primary metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib with or without previous cytoreductive nephrectomy: results from a population-based registry / S. de Groot, W. Redekop, S. Sleijfer [et al.] // *Urology*. – 2016. – Vol. 95. – P. 121–127.
47. Du, Y. Impact of resection and systemic therapy on the survival of patients with brain metastasis of metastatic renal cell carcinoma / Y. Du, S. Pahernik, B. Hadaschik [et al.] // *J Neurooncol*. – 2016. – Vol. 130 (1). – P. 221–228.
48. El Ali, Z. Brain metastasis and renal cell carcinoma: prognostic scores assessment in the era of targeted therapies / Z. El Ali, S. Rottey, P. Barthelemy [et al.] // *Anticancer research*. – 2019. – Vol. 39 (6). – P. 2993–3002.
49. Emamekhoo, H. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO + IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: Interim analysis of CheckMate 920 / H. Emamekhoo, M. Olsen, B. Carthon [et al.] // *Cancer*. – 2022. – Vol. 128 (5). – P. 966–974.
50. Escudier, B. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma / P. Sharma, D. McDermott, S. George [et al.] // *Eur Urol*. – 2017. – Vol. 72 (6). – P. 962–971.
51. Escudier, B. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger [et al.] // *Ann Oncol*. – 2019. – Vol. 30 (5). – P. 706–720.

52. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.] // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136 (5). – P. E359–386.

53. Flanigan, R. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer / R. Flanigan, S. Salmon, B. Blumenstein [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1655–1659.

54. Fugate, J. Complications of Neurosurgery / J. Fugate // *Continuum (Minneapolis, Minn)*. – 2015. – Vol. 21 (5). – P. 1425–1444.

55. García-Perdomo, H. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis / H. García-Perdomo, J. Zapata-Copete, D. Castillo-Cobaleda // *Investig Clin Urol*. – 2018. – Vol. 59 (1). – P. 2–9.

56. Gaspar, L. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials / L. Gaspar, C. Scott, M. Rotman [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1997. – Vol. 37 (4). – P. 745–751.

57. Golden, D. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site / D. Golden, K. Lamborn, M. McDermott [et al.] // *J Neurosurg*. – 2008. – Vol. 109. – P. 77–86.

58. Gore, M. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases / M. Gore, S. Hariharan, C. Porta [et al.] // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117 (3). – P. 501–509.

59. Greenhalgh, J. Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures / J. Greenhalgh, J. Weston, Y. Dunder [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 4 (4). – P. CD007286.

60. Hanzly, M. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma / M. Hanzly, D. Abbotoy, T. Creighton [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2015. – Vol. 32. – P. 783–788.

61. Hara, W. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma / W. Hara, P. Tran, G. Li [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 64 (Suppl 2). – P. A26–32.
62. Hazuka, M. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy / M. Hazuka, W. Burleson, D. Stroud [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11 (2). – P. 369–373.
63. Henderson, C. The advanced renal cell carcinoma sorafenib (ARCCS) expanded access trial: subset analysis of patients (pts) with brain metastases (BM) / C. Henderson, R. Bukowski, W. Stadler [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 15506.
64. Henderson, D. Prognostic factors following resection of intracranial metastases / D. Henderson, A. Zafar, A. Bjornson [et al.] // *Surg Neurol Int.* – 2022. – Vol. 13. – P. 219.
65. Heßler, N. Recurrent brain metastases: the role of resection of in a comprehensive multidisciplinary treatment setting / N. Heßler, S. Jünger, A. Meissner [et al.] // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 275.
66. Hirsch, L. Clinical activity and safety of cabozantinib for brain metastases in patients with renal cell carcinoma / L. Hirsch, N. Martinez Chanza, S. Farah [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7 (12). – P. 1815–1823.
67. Hu, S. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters / S. Hu, Z. Chen, R. Franke [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15 (19). – P. 6062–6069.
68. Ippen, F. Stereotactic radiosurgery for renal cancer brain metastasis: prognostic factors and the role of whole-brain radiation and surgical resection / F. Ippen, A. Mahadevan, E. Wong [et al.] // *Journal of Oncology*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 636918.
69. Iwadate, Y. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases / Y. Iwadate, H. Namba, A. Yamaura // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20 (1B). – P. 573–577.

70. Jonasch, E. Evaluation of brain metastasis in JAVELIN Renal 101: Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) / E. Jonasch, E. Hasanov, R. Motzer // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 687.
71. Kamp, M. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases / M. Kamp, M. Rapp, P. Slotty // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2015. – Vol. 157 (6). – P. 905–910 (discussion 910–911).
72. Kano, H. Predicting tumor control after resection bed radiosurgery of brain metastases / H. Kano, N. Luther, D. Kondziolka [et al.] // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 73 (6). – P. 1001–1006 (discussion 1006).
73. Kattan, J. Comprehensive review of the role of immune checkpoint inhibitors in brain metastasis of renal cell carcinoma origin / J. Kattan, E. Rassy, T. Assi [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2018. – Vol. 130. – P. 60–69.
74. Ke, Z. Risk factors for brain metastases in patients with renal cell carcinoma / Z. Ke, S. Chen, Y. Chen [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6836234.
75. Kelly, P. Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique / P. Kelly, Y. Lin, A. Yu [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 82 (1). – P. 95–101.
76. Kim, H. The usefulness of stereotactic radiosurgery for radioresistant brain metastases / H. Kim, T. Y. Jung, I. Y. Kim [et al.] // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 107-111.
77. Kim, J. The risk of radiation necrosis following stereotactic radiosurgery with concurrent systemic therapies / J. Kim, J. Miller, R. Kotecha [et al.] // *J Neurooncol*. – 2017. – Vol. 133 (2). – P. 357–368.
78. Kobari, Y. Rapid progressive disease after nivolumab therapy in three patients with metastatic renal cell carcinoma / Y. Kobari, T. Kondo, T. Takagi [et al.] // *In Vivo*. – 2017. – Vol. 31 (4). – P. 769–771.
79. Kotecha, R. Prognosis of incidental brain metastases in patients with advanced renal cell carcinoma / R. Kotecha, R. Flippot, T. Nortman [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2021. – Vol. 19 (4). – P. 432–438.

80. Lagerwaard, F. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients / F. Lagerwaard, P. Levendag, P. Nowak [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1999. – Vol. 43 (4). – P.795–803.
81. Lamba, N. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease / N. Lamba, P. Wen, A. Aizer. // *Neuro-oncology.* – 2021. – 23 (9). – P.1447-1456.
82. Lee, C. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study / C. Lee, D. Kim, J. Kim // *Acta Neurochir (Wien).* – 2013. – Vol. 155 (3). – P. 389–397.
83. Lee, J. H. Association Between Circulating Tumor DNA and Pseudoprogression in Patients with Metastatic Melanoma Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 Antibodies / J. H. Lee, G. V. Long, A. M. Menzies [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4 (5). – P. 717–721.
84. Lenz, M. Metastases to the skeleton, brain and spinal cord from cancer of the breast and the effect of radiotherapy / M. Lenz, J. R. Freid // *Ann Surg.* – 1931 Vol. 93 (1). – P. 278–293.
85. Li, C. Do metastatic kidney cancer patients benefit from cytoreductive nephrectomy? A real-world retrospective study from the SEER database / C. Li, R. Wang, W. Ma [et al.] // *Front Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 716455.
86. Limbrick, D. Combined surgical resection and stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral metastases / D. Limbrick, E. Lusic, M. Chicoine // *Surg Neurol.* - 2009. – Vol. 71 (3). – P. 280–288 (discussion 288–289).
87. Lin, N. U. Modernizing clinical trial eligibility criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research brain metastases working group / N. U. Lin, T. Prowell, A. R. Tan [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3760–3773
88. Lippitz, B. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence / B. Lippitz, C. Lindquist, I. Paddick [et al.] // *Cancer treatment reviews.* – 2014. – Vol. 40 (1). – P.48–59.

89. Ljungberg, B. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update / B. Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 75 (5). – P. 799–810.
90. Lorenzoni, J. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems / J. Lorenzoni, D. Devriendt, N. Massager [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2004. – Vol. 60 (1). – P. 218–224.
91. Mahajan, A. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial / A. Mahajan, S. Ahmed, M. McAleer [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18 (8). – P. 1040–1048.
92. Mickisch, G. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon-alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial / G. Mickisch, A. Garin, H. van Poppel [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358 (9286). – P. 966–970.
93. Miller, J. Association between radiation necrosis and tumor biology after stereotactic radiosurgery for brain metastasis / J. Miller, E. Bennett, R. Xiao [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – Vol. 96 (5). – P.1060–1069.
94. Motzer, R. J. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma / R. J. Motzer, K. Penkov, J. Haanen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380 (12). – P. 1103–1115.
95. Mut, M. Surgical treatment of brain metastasis: a review / M. Mut // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2012. – Vol. 114 (1). – P. 1-8.
96. Nabors, L. Central nervous system cancers, version 2.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines / L. Nabors, J. Portnow, M. Ammirati [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2014. – Vol. 12 (11). – P. 1517–1523.
97. Narita, Y. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases / Y. Narita, S. Shibui // *Int J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 14. – P. 275–280.

98. Negrier, S. Activity of cabozantinib in radioresistant brain metastases from renal cell carcinoma: two case reports / S. Négrier, G. Moriceau, V. Attignon [et al.] // *J Med Case Rep.* – 2018. – Vol. 12 (1). – P. 351.

99. Noordijk, E. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age / E. Noordijk, C. Vecht, H. Haaxma-Reiche [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 29 (4). – P. 711–717.

100. Nussbaum, E. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival / E. Nussbaum, H. Djalilian, H. Kwan [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 78 (8). – P. 1781–1788.

101. Obermueller, T. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases / T. Obermueller, M. Schaeffner, J. Gerhardt [et al.] // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 14–21.

102. Olesrud, I. Early postoperative MRI after resection of brain metastases-complete tumour resection associated with prolonged survival / I. Olesrud, M. Schulz, L. Marcovic [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2019. – Vol. 161 (3). – P. 555–565.

103. Pardridge, W. Drug and gene delivery to the brain: the vascular route / W. Pardridge // *Neuron.* – 2002. – Vol. 36 (4). – P. 555–558.

104. Parvez, K. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence / K. Parvez, A. Parvez, G. Zadeh // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15 (7). – P.11832–11846.

105. Patchell, R. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain / R. Patchell., P. Tibbs, J. Walsh [et al.] // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322 (8). – P. 494–500.

106. Patchell, R. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial / R. Patchell, P. Tibbs, W. Regine [et al.] // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280 (17). – P. 1485–1489.

107. Patel, A. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis / A. Patel, D. Suki, M. Hatiboglu [et al.] // *J Neurosurg.* – 2010. – Vol. 113 (2). – P.181–189.

108. Patel, A. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A. Patel, D. Suki, M. Hatiboglu // *J Neurosurg.* – 2015. – Vol. 122 (5). – P. 1132–1143.

109. Patel, K. Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone / K. Patel, R. Prabhu, S. Kandula [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2014. – Vol. 120 (3). – P. 657–663.

110. Patel, R.R. Exclusion of patients with brain metastases from cancer clinical trials / R. R. Patel, V. Verma, A. B. Miller [et al.] // *Neuro-oncol.* – 2020. – Vol. 22. – P. 577–579.

111. Peverelli, G. Cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases: safety and efficacy in a real-world population / G. Peverelli, A. Raimondi, R. Ratta [et al.] // *Clinical genitourinary cancer.* – 2019. – Vol. 17 (4). – P. 291–298.

112. Platta, C. Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature / C. Platta, D. Khuntia, M. Mehta [et al.] // *Amer. J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 33 (4). – P. 398–407.

113. Powell, J. W. Gamma Knife surgery in the management of radioresistant brain metastases in high-risk patients with melanoma, renal cell carcinoma, and sarcoma / J. W. Powell, C. T. Chung, H. R. Shah [et al.] // *J Neurosurg.* – 2008. – Vol. 109. – P. 122–128.

114. Remon, J. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? / J. Remon, P. Lianes, S. Martínez // *Cancer Treat Rev.* – 2012. – Vol. 38 (4). – P. 249–257.

115. Riccardo, S. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO) // S. Riccardo, U. Abacioglu, B. Baumert [et al.] // *Neuro-oncology.* – 2017. – Vol. 19 (2). – P. 162–174.

116. Rini, B. I. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) / B. I. Rini, D. Battle, R. A. Figlin [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 354.

117. Sahgal, A. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: Individual patient data meta-analysis / A. Sahgal, H. Aoyama, M. Kocher [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 91. – P. 710–717.

118. Salvati, M. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective / M. Salvati, M. Tropeano, V. Maiola [et al.] // *Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 39 (4). – P. 671–677.

119. Sankey, E. Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis / E. Sankey, V. Tsvankin, M. Grabowski [et al.] // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8 (16). – P. 6809–6831.

120. Shaw, E. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 / E. Shaw, C. Scott, L. Souhami [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* -2000. – Vol. 47 (2). – P. 291–298.

121. Sheehan, J. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: Long-Term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control / J. Sheehan, M. Sun, D. Kondziolka [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 98 (2). – P. 342–349.

122. Shuch, B. Brain metastasis from renal cell carcinoma / B. Shuch, J. La Rochelle, T. Klatte [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113 (7). – P. 1641–1648.

123. Sneed, P. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors / P. Sneed, J. Mendez, J. Vemer-van den Hoek [et al.] // *J Neurosurg.* – 2015. – Vol. 123 (2). – P. 373–386.

124. Soffiatti, R. Management of brain metastases according to molecular subtypes / R. Soffiatti, M. Ahluwalia, N. Lin [et al.] // *Nat Rev Neurol.* – 2020. – Vol. 16 (10). – P.557–574.

125. Soliman, H. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases / H. Soliman, S. Das, D. A. Larson [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7 (11). – P. 12318–12330.

126. Soltys, S. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases / S. Soltys, J. Adler, J. Lipani [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 70 (1). – P. 187–193.

127. Soria, F. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer / F. Soria, AI. Beleni, D. D'Andrea [et al.] // *World J. Urol.* – 2018. – Vol. 36 (11). – P.1703–1709.

128. Sperduto, P. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database / P. Sperduto, B. Berkey, L.E. Gaspar [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2008. – Vol. 70 (2). – P. 510–514.

129. Sperduto, P. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases / P. Sperduto, N. Kased, D. Roberge [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2012. – Vol. 30 (4). – P. 419–425.

130. Stadler, W. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in north America / W. Stadler, R. Figlin, D. McDermott [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116 (5). – P. 1272–1280.

131. Staehler, M. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma / M. Staehler, N. Haseke, P. Nuhn [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108 (5). – P. 673–678.

132. Stark, A. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age / A. Stark, C. Stöhring, J. Hedderich et al. // *J. Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 34–38.

133. Sternberg, C. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial / C. Sternberg, F. Calabrò, S. Bracarda [et al.] // *Oncology.* – 2015. – Vol. 88 (5). – P. 273–280.

134. Suarez-Sarmiento, A. Brain metastasis from renal-cell carcinoma: an institutional study / A. Suarez-Sarmiento, K. Nguyen, J. Syed [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2019. – Vol. 17 (6). – P. e1163–e1170.

135. Suki, D. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa / D. Suki, H. Abouassi, A. Patel // *J. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 108 (2). – P. 248–257.
136. Sun, M. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort / M. Sun, G. De Velasco, P. Brastianos [et al.] // *Eur Urol Focus.* – 2019. – Vol. 5 (3). – P. 474–481.
137. Sundaresan, N. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment / N. Sundaresan, J. Galicich // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55 (6). – P. 1382–1388.
138. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209–249.
139. Takeshita, N. Prognostic factors and survival in Japanese patients with brain metastasis from renal cell cancer / N. Takeshita, M. Otsuka, T. Kamasako [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 24. – P. 1231–1237.
140. Tatsugami, K. Role of cytoreductive nephrectomy for Japanese patients with primary renal cell carcinoma in the cytokine and targeted therapy era / K. Tatsugami, N. Shinohara, T. Kondo [et al.] // *Int J Urol.* – 2015. – Vol. 22 (8). – P.736–740.
141. Tawbi, H. A. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain / H. A. Tawbi, P. A. Forsyth, A. Algazi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379 (8). – P. 722–730.
142. Tran, T. T. Complications associated with immunotherapy for brain metastases / T. T. Tran, L. B. Jilaveanu, A. Omuro [et al.] // *Curr Opin Neurol.* – 2019. – Vol. 32 (6). – P. 907–916
143. Van der Ree, T. Leptomeningeal metastasis after surgical resection of brain metastases / T. van der Ree, D. Dippel, C. Avezaat [et al.] // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1999. – Vol. 66 (2). – P. 225–227.

144. Vecht, C. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? / C. Vecht, H. Haaxma-Reiche, E. Noordijk [et al.] // *Ann Neurol.* – 1993. – Vol. 33 (6). – P. 583–590.

145. Vecil, G. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery / G. Vecil, D. Suki, M. Maldaun [et al.] // *J Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102 (2). – P. 209–215.

146. Verma, J. Impact of tyrosine kinase inhibitors on the incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma / J. Verma, E. Jonasch, P. Allen [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117 (21). – P. 4958–4965.

147. Verma, J. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma / J. Verma, E. Jonasch, P. Allen [et al.] // *American journal of clinical oncology.* – 2013. – Vol. 36 (6). – P. 620–624.

148. Vickers, M. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: Results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium / M. Vicker, H. Al-Harbi, T. Choueiri [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2013. – Vol. 11 (3). – P. 311–315.

149. Vogelbaum, M. Resectable brain metastases / M. A. Vogelbaum, J. H. Suh // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2006. – Vol. 24 (8). – P.1289–1294.

150. Walid, M. Successful treatment of a brain-metastasized renal cell carcinoma / M. Walid, K. Johnston // *Ger Med Sci.* – 2009. – Vol. 7. – Doc28.

151. Ward, R. 2017AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications / R. Ward, H. Tanaka, S. Campbell [et al.] // *Radiographics.* – 2018. – Vol. 38 (7). – P. 2021–2033.

152. Weltman, E. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis / E. Weltman, J. V. Salvajoli, R. A. Brandt [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2000. – Vol. 46 (5). – P. 1155–1161.

153. Winther, R. Surgery for brain metastases-impact of the extent of resection / R. Winther, M. Hjermsstad, E. Skovlund [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2022. – Vol. 164 (10). – P. 2773–2780.

154. Wroński, M. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients / M. Wroński, E. Arbit, P. Russo [et al.] // *Urology*. – 1996. – Vol. 47 (2). – P. 187–193.

155. Wu, A. A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors / A. Wu, V. Trinh, D. Suki [et al.] // *J Neurosurg*. – 2013. – Vol. 118 (4). – P. 873–883.

156. Wyler, L. Brain metastasis in renal cancer patients: metastatic pattern, tumour-associated macrophages and chemokine/chemoreceptor expression / L. Wyler, C. Napoli, B. Ingold [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 110 (3). – P. 686–694.

157. Yoo, H. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection / H. Yoo, Y. Kim, B. Nam // *J Neurosurg*. – 2009. – Vol. 110 (4). – P. 730–736.

158. Yoshida, S. Cerebellar metastases in patients with cancer / S. Yoshida, H. Takahashi // *Surg Neurol*. – 2009. – Vol. 71 (2). – P. 184–187 (discussion 187).

159. Zhuang, W. Do renal cell carcinoma patients with brain metastases still need nephrectomy? / W. Zhuang, Y. Li, P. Chen [et al.] // *Int. Urol. Nephrol*. – 2019. – Vol. 51 (6). – P. 941–949.

ПРИЛОЖЕНИЯ**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

Рисунок А.1 – Клинический пример ен-блок-резекции у пациента с метастазами в головном мозге рака почки (на разрезе)



Рисунок А.2 – Клинический пример ен-блок-резекции у пациента с метастазами в головном мозге рака почки

ПРИЛОЖЕНИЕ Б



Рисунок Б.1 – Алгоритм лечения пациентов с метастазами рака почки в головном мозге