

*А. В. Голанов¹, С. М. Банов², Е. Р. Ветлова¹, О. Н. Древал³, А. Х. Бекяшев⁴,
С. Р. Ильялов², Н. А. Антипина¹, А. А. Дургарян¹, А. А. Погосова⁴*

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

¹ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко;

² Центр Гамма Нож

³ ГОУДПОРМАПО

⁴ РОНУ им. Н.Н. Блохина, Москва

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

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

Цель исследования: изучить эффективность стереотаксической радиохирургии на аппарате Гамма Нож в лечении МГМ рака почки.

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

Результаты: общая выживаемость после радиохирургического лечения составила 37,7%, 16,4% и 9,3% на сроках 12, 24 и 36 месяцев соответственно, с медианой общей выживаемости 9,1 мес. (95% доверитель-

ный интервал (ДИ) 7,1–11,8). Новые МГМ (дистантные рецидивы) после радиохирургического лечения развились у 44 (54,3%) пациентов с медианой 10,1 мес. (95% ДИ 7–18). Локальные рецидивы после радиохирургического лечения были выявлены у 19 (17%) пациентов с медианой развития 6,6 мес. (95% ДИ 4,0–9,6)

Факторы, связанные с лучшей общей выживаемостью, были: индекс Карновского ≥ 80 ($p < 0,0369$) и суммарным объемом МГМ $\leq 5 \text{ см}^3$ ($p = 0,0131$). Локальный контроль достигнут в 96% метастатических очагов у 87% пациентов.

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

Закключение: радиохирургическое лечение в самостоятельном варианте на аппарате Гамма Нож является эффективным вариантом лечения МГМ рака почки, обеспечивающее высокий уровень локального контроля метастатических очагов с минимальными явлениями нейротоксичности. В случае развития дистантных рецидивов, повторное применение радиохирургии обеспечивает хороший локальный контроль и увеличивает общую выживаемость в сравнении с другими методами лечения.

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

Рак почки составляет 85% всех злокачественных опухолей почки [5]. Развитие хирургических методик лечения рака почки, иммунотерапия, таргетная терапия привели к существенному увеличению общей выживаемости больных этой группы, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты метастатического поражения головного мозга.

Во многом этот факт связан также с ранней диагностикой, обусловленной применением более эффективных методов нейровизуализации [19].

МГМ развиваются у 2% – 17% у пациентов с диагнозом рака почки и в значительной степени влияют на общую выживаемость и качество жизни [21].

Традиционно, вариантами лечения МГМ рака почки является: хирургическая резекция с последующим ОВГМ в сочетании с симптоматической терапией кортикостероидами [16].

Облучение всего головного мозга на текущий момент остается стандартом лечения пациентов с МГМ, однако его эффективность явно недостаточна вследствие радиобиологической устойчивости клеток рак почки к обычным (классическим) режимам фракционирования [2,8].

Радиохирургическое лечение является минимально инвазивной методикой, которая обеспечивает высокий локальный контроль опухоли и увеличивает выживаемость пациентов с метастазами радиорезистентных опухолей, такими как рак почки, меланома и саркома [1,2,6,12].

Материалы и методы

Характеристика пациентов

В базе данных центра Гамма Нож идентифицировано 1100 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, получивших радиохирургическое лечение. В ретроспективный анализ включены 112 пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке почки, которые получили в общей сложности 168 радиохирургических процедур по поводу 444 МГМ в период с апреля 2005 года по октябрь 2014 года (табл. 1). Популяция пациентов, включенных в анализ, состояла из 83 женщин и 29 мужчин.

Среднее количество МГМ у одного пациента составило 4 (диапазон от 1 до 30). У 28 пациентов (25%) был единичный метастаз в головном мозге, у 44 (39,3%) пациентов имелось ограниченное метастатическое поражение головного мозга с числом МГМ от 2 до 3, у 40 (35,7%) пациентов были множественные (>4) МГМ.

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

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

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

проведена хирургическая резекция МГМ до радиохирургического лечения.

Медиана индекса Карновского составляла 80 (от 50 до 100). Прогноз общей выживаемости (ОВ) согласно диагност-адаптированной шкале (GPA) был получен путем суммирования баллов переменных: статуса Карновского и числа МГМ [23].

Радиохирургическое лечение

Всем пациентам проводили МРТ с контрастным усилением после фиксации стереотаксической рамы. Мишень визуализировали по данным МРТ, как дополнительное объемное образование, накапливающее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях.

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов

Пол	
Мужской	29 (25,9%)
Женский	83(74,1%)
Число МГМ	
1	28(25,0%)
2-3	44(39,3%)
>3	40(35,7%)
Суммарный опухолевый объем	
≤ 5 см ³	58(51,8%)
>5 см ³	54(48,2%)
Индекс Карновского	
≤ 70	51(45,5%)
≤ 80	61(54,5%)
Время от первичного диагноза до развития МГМ	
≤ 24 мес.	63(56,3%)
> 24 мес.	47(42,0%)
н/д	2(1,8%)
Экстракраниальные метастазы	
Есть	55 (49,1%)
Нет	10 (8,9%)
н/д	47 (51,9%)
Дополнительное лечение	
Хирургическая резекция	30 (26,8%)
ОВГМ	4 (3,6%)
Химиотерия, иммунотерапия, таргетная терапия	44 (39,3%)
GPA индекс (баллы)	
0-1	48 (42,8%)
2-4	62 (55,3%)
н/д	2 (1,78%)
н/д – нет данных	

Среднее значение медианы суммарного объема МГМ составило 5,9 см³ (диапазон от 0,1 до 29,1 см³). Средняя предписанная доза по краю мишени была 22,0 Гр (диапазон 12-26 Гр). Стереотаксическая радиохирургия была выполнена на аппарате Гамма Нож (моделях 4С и Leksell Gamma Knife® Perfexion™ фирмы Elekta Instrument AB Stockholm). Все пациенты получали после проведения радиохирургии, терапию дексаметазоном. Длительность стероидной терапии определялась наличием клинической симптоматики отека и облученным объемом.

В дальнейшем всем пациентам проводили МРТ с контрастированием каждые 3 мес.

Радиологический результат лечения был классифицирован как «опухолевая прогрессия», если объем опухоли увеличивался более чем на 25% от его первоначального размера или «регрессии опухоли», если объем уменьшился более чем на <25%. Стабилизация процесса определялась как объем по данным МРТ, если он оставался в пределах $\pm 25\%$ от первоначального размера. В отдельных клинических случаях увеличение облученного опухолевого объема было связано с постлучевой реакцией и/или развитием радионекроза. Для дифференциальной диагностики радионекроза и локальной прогрессии метастатической опухоли применялись СКТ перфузия или ПЭТ исследования метастатических очагов.

Статистический анализ

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

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

Результаты и обсуждение

Выживаемость пациентов

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

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

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

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

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

В многофакторном анализе с лучшей ОВ ассоциированы: KPS ≥ 80 ($p=0,0369$) и суммарный опухолевый объем менее ≤ 5 см³ ($p=0,0131$). Возраст, число МГМ, GPA индекс и время до развития интракраниальной прогрессии в многофакторном анализе не влияют на общую выживаемость.

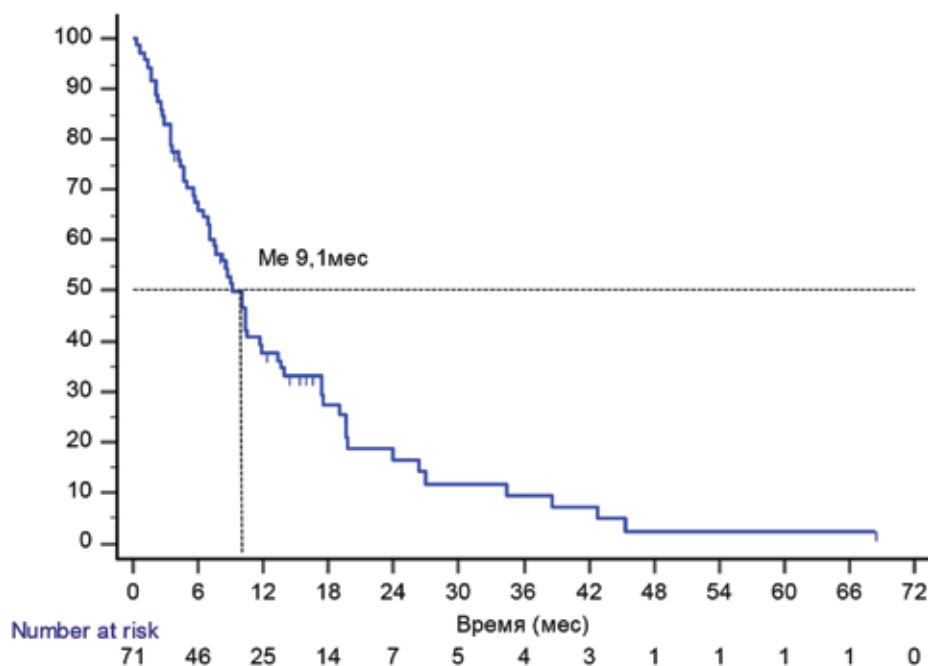


Рис. 1. График общей выживаемости после РХ

Таблица 2.
Факторы прогноза общей выживаемости

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР и 95% ДИ	P	ОР и 95% ДИ	P
GPA индекс (2-4 балла против 0-1 балла)	0,485 0,274-0,857	0,0035	-	-
Возраст (<50лет против >50 лет)	0,4685 0,269-0,814	0,0135	-	-
Индекс Карновского (>70 против ≤70)	0,4565 0,256-0,813	0,0014	0,5515 0,3162-0,9618	0,0369
Время до развития МГМ >24 мес. против <24 мес.	0,6063 0,363-1,012	0,0487	-	-
Число МГМ ≤ 3 против >3 МГМ	0,9783 0,569-1,680	0,9343	-	-
Суммарный объем МГМ ≤ 5 см ³ против >5см ³	0,5008 0,294-0,850	0,0059	2,0119 1,1612-3,4859	0,0131
- исключен из модели в связи с отсутствием прогностической значимости				

объем ≤5 см³ (p = 0,0059).

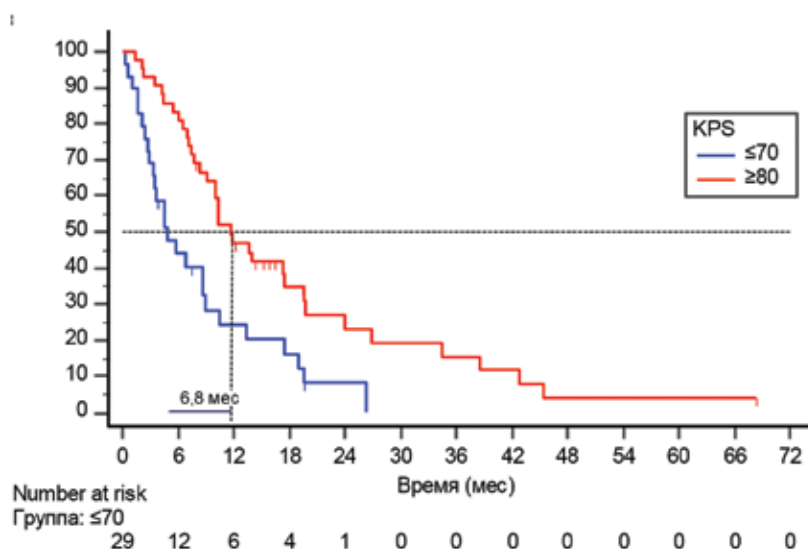


Рис. 2. График общей выживаемости после РХ в зависимости от исходного Индекса Карновского

Таблица 3.
Факторы прогноза выживаемости без дистантных рецидивов

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР и 95% ДИ	P	ОР и 95% ДИ	P
GPA индекс (2-4 балла против 0-1 балла)	0,7413 0,3972-1,3838	0,3173	-	-
Возраст (<50лет против >50 лет)	0,9338 0,4989-1,7478	0,8303	-	-
Индекс Карновского (>70 против ≤ 70)	1,1347 0,6153-2,0926	0,6863	-	-
Время до развития МГМ >24 мес. против <24 мес.	0,8647 0,4756-1,5721	0,6287	-	-
Число МГМ ≤ 3 против >3 МГМ	0,4819 0,2537-0,9153	0,0111	0,3796 0,2066-0,6973	0,0019
Суммарный объем МГМ ≤ 5 см ³ против >5см ³	0,5602 0,2970-1,0564	0,0469	-	-
- исключен из модели в связи с отсутствием прогностической значимости				

Дистантные рецидивы

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

В однофакторном анализе более длительная выживаемость без дистантных рецидивов ассоциируется с ограниченным (≤ 3) метастатическим поражением головного мозга ($p=0,0111$) и суммарным объемом МГМ $\leq 5 \text{ см}^3$ ($p=0,0469$).

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

Локальные рецидивы

Данные о локальных рецидивах получены у 81 пациента. У 19 (23,4%) пациентов развились локальные рецидивы. Медиана развития локальных рецидивов составила 6,6 мес. (95% ДИ 4,0-9,6). Большинство локальных рецидивов (у 88,8%, 16 пациентов) развились на сроке до 12 мес. У 2-х пациентов локальные рецидивы развились на сроке 12,4 и 18,1 мес. Из 19 пациентов с локальными рецидивами у 13 пациентов дополнительно были выявлены дистантные рецидивы.

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

Ни один из исследуемых клинических факторов, по результатам однофакторного и многофакторного статистического анализа, не влияет на развитие локального рецидива после РХ.

Дополнительные методы лечения

Хирургическая резекция МГМ проведена у 30 (28,6%) пациентов. У 19 (17,0%) пациентов операция проведена до радиохирургического лечения, у 8 (6,0%) пациентов оперативное лечение проведено в рамках комбинированного (с радиохирургией) лечения, у 3 пациентов оперативное лечение проведено после радиохирургического лечения в рамках salvage-терапии.

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

У 44 пациентов на момент проведения радиохирургического лечения проводилось системное

лечение: иммунотерапия (Интерферон, Ронколейкин), химиотерапия, таргетная терапия (Авастин, Сутент, Нексавар, Афинитор).

Выживаемость пациентов

По данным литературы локальный контроль очагов после радиохирургического лечения МГМ рака почки достигается в интервале 83%-96% [15,24]. Медиана общей выживаемости больных с МГМ раком почки, сообщенная другими центрами, варьирует от 6 до 13 мес. [7,9,10,14,17,18,20,25].

Shuto et al. сообщил результаты лечения 69 пациентов с МГМ рака почки с медианой

Таблица 4.

Факторы прогноза выживаемости без локального рецидива

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР и 95% ДИ	P	P	ОР и 95% ДИ
GPA индекс (2-4 балла против 0-1 балла)	0,9583 0,3752-2,4474	0,9284	-	-
Возраст (<50 лет против >50 лет)	0,6547 0,2555-1,6775	0,4057	-	-
Статус KPS (>70 против ≤ 70)	0,7394 0,2880-1,8985	0,5106	-	-
Время до развития МГМ >24 мес. против <24 мес.	1,1038 0,4374-2,7857	0,8334	-	-
Число МГМ ≤ 3 против >3 МГМ	1,1552 0,4494-2,9696	0,7693	-	-
Суммарный объем МГМ $\leq 5 \text{ см}^3$ против >5 см ³	0,8771 0,3391-2,2686	0,7815	-	-
- исключен из модели в связи с отсутствием прогностической значимости				

общей выживаемости 9,5 месяца после радиохирургического лечения. Факторами, связанными с более длительной выживаемостью, были: ограниченное (≤ 3) метастатическое поражение головного мозга, индекс Карновского ≥ 80 , RPA 1 класс, высокий индекс GPA и более короткий интервал между первичным диагнозом и развитием интракраниальной прогрессии [22].

Muasevic et al. сообщили о результатах радиохирургического лечения 85 пациентов с 376 метастазами в головной мозг без предварительного ОВГМ с медианой общей выживаемости 11,1 мес. [14].

В представленном анализе медиана ОВ после радиохирургического лечения составляет 9,1 мес., что является средней величиной в сравнении с данными других радиохирургических центров. В однофакторном анализе ОВ ассоциирована с GPA индексом 2-4 балла, возрастом менее 50 лет, индексом Карновского ≥ 80 , более позд-

Таблица 5.
Результаты радиохирургического лечения МГМ

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

ней (>24 мес.) интракраниальной прогрессией от момента начала заболевания и суммарным опухолевым объемом $\leq 5 \text{ см}^3$. Однако в многофакторном анализе только ИК ≥ 80 и суммарный объем облучения $\leq 5 \text{ см}^3$ ассоциированы с более длительной общей выживаемостью.

Дистантные рецидивы

В представленном исследовании дистантные рецидивы в головном мозге развились у 44 пациентов (54,3%). Amendola et al. сообщили о развитии дистантных метастазов после радиохирургии у 8 из 22 пациентов (36%) [4].

По данным литературы предшествующее радиохирургическому лечению ОБГМ не приводит к уменьшению риска развития дистантных метастазов. Кроме того установлено, что короткий интервал от постановки первичного диагноза до развития интракраниальной прогрессии, наличие RPA 3 класса и множественное метастатическое поражение головного мозга являются прогностическими факторами раннего развития дистантных рецидивов [11].

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

Shuto et al. сообщили, что 18 из 69 пациентов (26%) получили повторное радиохирургическое лечение (от 2 до 8 процедур) в связи с дальней-

шей интракраниальной прогрессией. При этом, если не развивается милиарная или лептотомингеальная прогрессия болезни, обычно рекомендуется проведение повторной радиохирургии для лечения интракраниального рецидива [22].

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

Локальные рецидивы

Радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма Нож» обеспечивает локальный контроль у 83%-96% пациентов [13]. В представленном исследовании локальный контроль достигнут у 86,6% пациентов в 96,2% метастатических очагов.

Результаты анализа данных не показали наличия статистически значимых факторов, влияющих на развитие локальных рецидивов. Вероятно, облучаемый объем и доза являются предикторами локального рецидива МГМ, хотя в некоторых работах исследователи не обнаружили никакой связи между объемом опухоли и уровнем локального контроля [11]. В проведенной работе не рассматривался вопрос о влиянии облучаемого объема и дозы радиации на локальный рецидив. В этом аспекте адекватно спланированные исследования помогут лучше

определить оптимальную дозу для МГМ рака почки и способы ее подведения к очагу.

Осложнения

После проведения радиохирургического лечения, по данным МРТ, СКТ- перфузии и ПЭТ, у 8 пациентов (6%) отмечалось развитие радио-

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

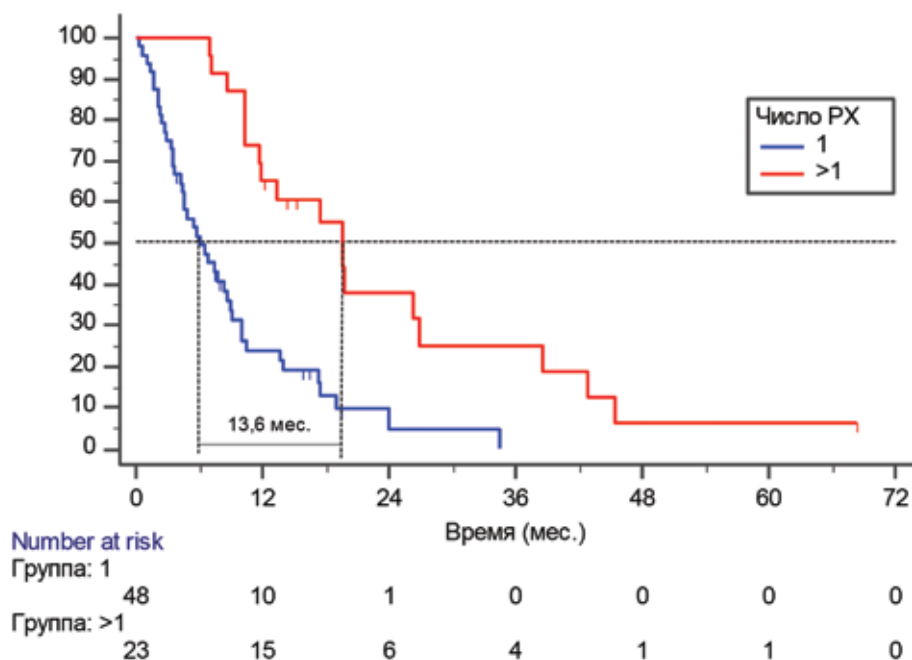


Рис. 3. График общей выживаемости после РХ в зависимости от количества сеансов радиохирургического лечения

некроза. Явления нарастания отека после лечения, требующего назначения дексаметазона, развились у 27 пациентов (24,1%).

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

Заключение

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В. А., Карахан В. Б., Насхлеташвили Д. Р. и др. Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга - пришло ли время для стандартов? // Опухоли головы и шеи. - 2011. - Т. 2. - С. 31-34.
2. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопр. онкол. - 2015. - Т. 61. - 4. - С. 530-545.
3. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачеств. опухоли. - 2014. - Т. 3(10). - С. 137-140.
4. Amendola B. E., Wolf A. L., Coy S. R., Amendola M., Bloch L., Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery // Cancer journal (Sudbury, Mass.). - 2000. - Vol. 6. - 6. - P. 372-376.
5. Cohen H. T., McGovern F. J., Renal-cell carcinoma // The New England journal of medicine. - 2005. - Vol. 353. - 23. - P. 2477-2490.
6. Flannery T., Kano H., Niranjana A., Monaco E. A. et al., Gamma knife radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial sarcomatous metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. - 2010. - Vol. 76. - 2. - P. 513-519.
7. Goyal L. K., Suh J. H., Reddy C. A., Barnett G. H. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radio-

- surgery on brain metastases from renal cell carcinoma // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2000. – Vol. 47. – 4. – P. 1007–1012.
8. Goyal S., Puri T., Julka P. K., Rath G. K. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer // Acta neurochirurgica. – 2008. – Vol. 150. – 6. – P. 613–614; discussion 614–615.
 9. Hernandez L., Zamorano L., Sloan A., Fontanesi J. et al. Gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma brain metastases // Journal of neurosurgery. – 2002. – Vol. 97. – 5 Suppl. – P. 489–493.
 10. Hoshi S., Jokura H., Nakamura H., Shintaku I. et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients // International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. – 2002. – Vol. 9. – 11. – P. 618–25; discussion 626; author reply 627.
 11. Kano H., Iyer A., Kondziolka D., Niranjan A. et al. Outcome predictors of gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69. – 6. – P. 1232–1239.
 12. Liew D. N., Kano H., Kondziolka D., Mathieu D. et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article // Journal of neurosurgery. – 2011. – Vol. 114. – 3. – P. 769–779.
 13. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence // Cancer treatment reviews. – 2014. – Vol. 40. – 1. – P. 48–59.
 14. Muacevic A., Kreth F. W., Mack A. et al. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma // Minimally invasive neurosurgery : MIN. – 2004. – Vol. 47. – 4. – P. 203–208.
 15. Nagai A., Shibamoto Y., Mori Y., Hashizume C. et al. Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning // Neuro-oncology. – 2010. – Vol. 12. – 11. – P. 1187–1192.
 16. Nieder C. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – 1. – P. 251–253.
 17. Noel G., Valery C.-A., Boissier G., Cornu P. et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma // Urologic oncology. – 2004. – Vol. 22. – 1. – P. 25–31.
 18. Payne B. R., Prasad D., Szeifert G. et al. Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma // Journal of neurosurgery. – 2000. – Vol. 92. – 5. – P. 760–765.
 19. Posner J. B., Management of brain metastases // Revue neurologique. – 1992. – Vol. 148. – 6-7. – P. 477–487.
 20. Schoggl A., Kitz K., Reddy M., Wolfsberger S. et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases // Acta neurochirurgica. – 2000. – Vol. 142. – 6. – P. 621–626.
 21. Schouten L. J., Rutten J., Huveneers H. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – 10. – P. 2698–2705.
 22. Shuto T., Inomori S., Fujino H., Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma // Journal of neurosurgery. – 2006. – Vol. 105. – 4. – P. 555–560.
 23. Sperduto P. W., Berkey B., Gaspar L. E. et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2008. – Vol. 70. – 2. – P. 510–514.
 24. Wowra B., Siebels M., Muacevic A., Kreth F. W. et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma // Journal of neurosurgery. – 2002. – Vol. 97. – 4. – P. 785–793.
 25. Wowra B., Siebels M., Muacevic A., Kreth F. W. et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma // Journal of neurosurgery. – 2002. – Vol. 97. – 4. – P. 785–793.

Поступила в редакцию 04. 04. 2016 г.

A. V. Golanov¹, S. M. Banov², E. R. Vetlova¹, O. N. Dreval³, A. Kh. Bekyashev⁴, S. R. Iliylov², N. A. Antipina¹, A. A. Durgaryan¹, A. A. Pogossova⁴

Kidney cancer with brain metastases. Prognostic factors and treatment outcomes

¹N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery
²Gamma Knife Center

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education
⁴N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center
Moscow

The aim of this study was to study the effectiveness of stereotactic radiosurgery by Gamma Knife in kidney cancer with brain metastases. There were analyzed results in 112 patients with such spread of the disease who received treatment in the Gamma Knife Center, Moscow. The median age of patients was 58 years (range, 33-77 years). Total number of metastatic lesions was 444, and the average number of brain metastases in one patient 4 (from 1 to 30). A single brain metastasis had 28 patients (25 %). Median of total volume of brain metastasis for each patient was 5. 9 cm³ (from 0. 1 to 29.1sm³). Mean marginal dose for metastatic lesion was 22 Gy (from 12 Gy to 26 Gy) and the average value of isodose, on which planning was performed – 64% (from 39% to 99%). The overall survival after radiosurgery was 37,7%, 16,4% and 9,3% for 12, 24 and 36 months, respectively, with a median overall survival of 9,1 months (95% CI = 7,1-11,8). New brain metastases after radiosurgical treatment occurred in 44 (54,3%) patients with a median of 10,1 months. (95% CI = 7-18). Local recurrences after radiosurgical treatment were detected in 19 (17%) patients with a median of 6,6 months (95% CI = 4,0-9,6). The Karnovsky index was ≥80. Local control was achieved in 96% of metastatic lesions in 87% of patients. Side effects of radiosurgical treatment occurred in 33. 8% of patients (6% radionecrosis and 23. 8% an increase of perifocal edema). Thus stereotactic radiosurgery by Gamma Knife is an effective treatment option for brain metastases in kidney cancer providing a high level of local control of metastatic lesions with minimal neurotoxicity. In a case of distant recurrence reuse of such treatment provides good local control and improves overall survival compared with other methods of treatment.

Key words: brain metastases, Gamma Knife, kidney cancer, stereotactic radiosurgery, overall survival, local recurrence, distant recurrence