

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.61-006.6-033.2-036.8-037

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-7-16>

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

^{1,2}Д.В.Семенов, ³В.И.Широкопад, ³С.В.Кострицкий

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

³ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62»;

143423, Россия, Московская область, пос. Истра, д. 27

Контакты: Семенов Дмитрий Владимирович, e-mail: sema.69@mail.ru

Аннотация

Метастазы в головной мозг являются неблагоприятным проявлением почечно-клеточного рака. В настоящее время мы имеем ограниченное представление об опухолевой и иммунной биологии метастазов в головной мозг и факторах резистентности к проведению системной терапии. Оптимальный подход к комплексному лечению метастазов в головной мозг при раке почки остается неясным. Именно поэтому важен поиск дополнительных прогностических факторов у данной категории пациентов.

Цель исследования: проанализировать прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в головной мозг, влияющие на показатели выживаемости.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 56 пациентов с метастазами в головной мозг ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 гг., с медианой наблюдения 45,6 мес. В исследовании преобладали мужчины 48 (85,7%). Солитарные метастазы в головном мозге выявлены у 19 (33,9%), а более 2 метастазов — у 21 (37,5%) пациента. Промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC установлен у 21 (37,5%) и 25 (44,6%) больных соответственно, при этом низкодифференцированные опухоли в первичной опухоли почки выявлены у 28 (50%) пациентов. Лучевая терапия проведена 32 (57,1%), а метастазэктомия — 33 (58,9%) пациентам. В исследовании изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами в головной мозг ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты. 3-летняя и 5-летняя ОВ у больных с метастазами в головной мозг ПКР (n=56) составила 43% и 22% соответственно, при этом медиана ОВ составила 22,3 мес. В однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в головном мозге выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG (p=0,0047), число метастазов в головном мозге (p<0,001), метастазы в печень (p=0,028), прогноз по IMDC (p=0,024), проведение нефрэктомии (p<0,001) и лучевой терапии (p=0,05).

При многофакторном анализе пол (p<0,001), ECOG-статус (p<0,001), степень дифференцировки опухоли (p=0,001), тип и число метастазов в головном мозге (p<0,001), прогноз по IMDC (p<0,001), метастазы в легкие (p<0,001), кости (p<0,001), печень (p=0,001) и лимфатические узлы (p<0,001), а также проведение нефрэктомии (p=0,001) и лучевой терапии (p<0,001) были дополнительными предикторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами в головном мозге ПКР.

Заключение. В нашем исследовании пол, ECOG-статус, степень дифференцировки опухоли, тип и число метастазов в головном мозге, прогноз по IMDC, метастазы в легкие, кости, печень и лимфатические узлы, а также проведение нефрэктомии и лучевой терапии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами в печень ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы в головной мозг, общая выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Семенов Д.В., Широкоград В.И., Кострицкий С.В. Анализ влияния прогностических факторов у больных с метастазами рака почки в головной мозг // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-7-16>.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH RENAL CANCER METASTASES TO THE BRAIN

^{1,2}Dmitry V. Semenov, ³Valery I. Shirokorad, ³Stanislav V. Kostritsky

¹St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow State Budgetary Institution of the City of Moscow; 27 Istra settlement, Moscow region, 143423, Russia

Contacts: Dmitry Vladimirovich Semyonov, e-mail: sema.69@mail.ru

Annotation

Brain metastases are an unfavourable manifestation of renal cell cancer. Currently, we have limited understanding of the tumour and immune biology of brain metastases and resistance factors to systemic therapy. The optimal approach to comprehensive treatment of brain metastases in renal cancer remains unclear. That is why it is important to search for additional prognostic factors in this category of patients.

The aim of the study was to analyse prognostic predictors in patients with renal cancer metastases to the brain affecting survival rates.

Materials and methods. We retrospectively analysed the data of 56 patients with brain metastases of RCC treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 in Moscow and the City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg) from 2006 to 2022, with a median follow-up of 45,6 months. 48 (85,7%) men prevailed in the study. Solitary brain metastases were detected in 19 (33,9%), and more than 2 metastases in 21 (37,5%). Intermediate and poor prognosis according to IMDC was established in 21 (37,5%) and 25 (44,6%), respectively, with low-differentiated tumours in the primary kidney tumour detected in 28 (50%) patients. Radiation therapy was given to 32 (57,1%) and metastasectomy to 33 (58,9%) patients. The study investigated clinical and morphological prognostic factors influencing survival rates in patients with brain metastases of RCC. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical model of survival.

Results. The 3- and 5-year OS in patients with brain metastases of RCC (n=56) was 43% and 22%, respectively, with a median OS of 22,3 months. In single factor analysis in patients with renal cancer brain metastases, ECOG status (p=0,0047), number of brain metastases (p<0,001), liver metastases (p=0,028), IMDC prognosis (p=0,024), nephrectomy (p<0,001) and radiotherapy (p=0,05) were found to have a negative impact on survival rates.

In multivariate analysis, gender (p<0,001), ECOG status (p<0,001), degree of tumour differentiation (p=0,001), type and number of brain metastases (p<0,001), IMDC prognosis (p<0,001), metastases to lung (p<0,001), bone (p<0,001), liver (p=0,001) and lymph nodes (p<0,001), as well as nephrectomy (p=0,001) and radiotherapy (p<0,001) were additional predictors affecting AE rates in patients with brain metastases of RCC.

Conclusion. In our study, sex, ECOG status, tumour differentiation, type and number of brain metastases, IMDC prognosis, metastases to lung, bone, liver and lymph nodes, as well as nephrectomy and radiotherapy were additional independent prognostic factors affecting OS in patients with brain metastases of RCC.

Keywords: renal cell cancer, brain metastases, overall survival, prognostic factors

For citation: Semenov D.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Analysis of the influence of prognostic factors in patients with renal cancer metastases to the brain // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-7-16>.

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головной мозг (МГМ) являются плохим прогностическим признаком всех солидных опухолей [1], включая метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) [2]. Метастазы в головной мозг (МГМ) являются

одним из проявлений спектра диссеминированного заболевания с кумулятивной частотой развития в течение пяти лет, как было показано в предыдущих исследованиях (7–9,8% в течение пяти лет) [3, 4]. По данным других крупных популяционных исследова-

ний, частота метастазов в мозг составляет 5–20% [5, 6].

Несмотря на революцию в области лечения мПКР, произошедшую благодаря открытию агентов таргетной терапии и блокаторов иммунных контрольных точек (ИКТ) [7–12], лечение пациентов мПКР с МГМ остается сложной задачей [13, 14]. На основании имеющихся данных на сегодняшний день можно сделать вывод, что существующие в настоящее время препараты для системной терапии имеют ограниченную внутричерепную эффективность при МГМ, поэтому основными методами, кроме системной лекарственной терапии, является применение стереотаксической радиохирургии (SRS), радиотерапии всего мозга (WBRT) или хирургической резекции [15, 16], а также комбинаций системной и фокальной терапии [17, 18]. Кроме того, у пациентов, получавших комбинированную терапию первой линии и имевших ответ в экстракраниальных метастатических очагах, головной мозг впоследствии был одним из наиболее частых мест рецидива заболевания [19], что свидетельствует о неадекватном иммунном ответе при данной локализации метастазов. В контексте эры иммуноонкологических препаратов и их комбинаций анализ прогностических предикторов у больных с метастазами рака почки в головной мозг имеет большое значение.

Цель исследования

Выявить дополнительные прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в головной мозг, влияющими на показатели выживаемости.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 56 пациентов с метастазами в головной мозг ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г., с медианой наблюдения 45,6 мес. В исследовании преобладали мужчины 48 (85,7%). Солитарные метастазы в головном мозге выявлены у 19 (33,9%), а более 2 метастазов — у 21 (37,5%) больного. Промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC установлен у 21 (37,5%) и 25 (44,6%) пациентов соответственно, при этом низкодифференцированные опухоли в первичной опухоли почки выявлены у 28 (50%) больных.

Лучевая терапия проведена 32 (57,1%), а метастазэктомия — 33 (58,9%) пациентам. Все пациенты получали системную таргетную терапию, из них нескавар получили 23 (41,1%) пациента, сунитиниб — 17 (30,3%), пазопаниб — 10 (17,8%) и авастин — 6 (10,8%) пациентов соответственно.

В исследовании изучены клинико-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с МГМ ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты

Всего в исследование включено 56 пациентов с диагнозом рака почки с МГМ.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Светлоклеточный рак выявлен у 50 (89,3%), средний возраст составил 64,7 года (от 28 до 84 лет). Синхронные метастазы выявлены у 29 (51,2%). 44,7% (n=25) пациентов на момент постановки диагноза имели статус ECOG 0–1, а 55,3% — ECOG 2–3; нефрэктомия была выполнена у 91,1% (n=51) больных.

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Сох. Проводился анализ показателей ОБ у больных с метастазами в легкие ПКР в зависимости от пола, возраста, ECOG-статуса, локализации первичной опухоли и гистологического варианта, степени градации по Fuhrman, группы прогноза по IMDC, типа, количества и локализации метастазов, проведения нефрэктомии и метастазэктомии.

Показатели 3-летней и 5-летней ОБ у больных с МГМ ПКР (n=56) составили 43% [31–59%, 95% ДИ] и 22% [12–39%, 95% ДИ] соответственно, при этом медиана ОБ составила 22,3 [16,7–45,4, 95% ДИ] месяца (рис. 1).

При однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в головном мозге

Таблица 1

Характеристика больных (n=56)

Table 1

Patient characteristics (n=56)

Характеристика/Characteristic	Количество больных, n (%) / Number of patients, n (%)
Пол:/Gender:	
мужской/male	48 (85,7)
женский/female	8 (14,3)
Возраст, лет:/Age, years:	
18–44	3 (5,4)
45–59	31 (55,4)
60–74	21 (37,5)
≥75	1 (1,8)
Гистологический вариант:/Histological type:	
светлоклеточный рак/clear-cell carcinoma	50 (89,3)
несветлоклеточный рак/non-clear-carcinoma	6 (10,7)
Степень дифференцировки:/Differentiation grade:	
G1	6 (10,7)
G2	22 (39,3)
G3	28 (50,0)
Статус по шкале ECOG:/ECOG status:	
0	3 (5,4)
1	22 (39,3)
2	19 (33,9)
3	12 (21,4)
Локализация первичной опухоли:/Localization of the primary tumor:	
справа/right	27 (48,2)
слева/left	26 (46,4)
двусторонние/bilateral	3 (5,4)
Число метастазов суммарно:/Number of metastases in total:	
солитарные/solitary	8 (14,3)
единичные/single	8 (14,3)
множественные/multiple	40 (71,4)
Число метастазов в головном мозге:/The number of brain metastases:	
солитарные/solitary	19 (33,9)
2 метастаза/2 metastases	16 (28,6)
более 2 метастазов/2 + metastases	21 (37,5)
Бессимптомные метастазы /Asymptomatic	22 (39,3)
Симптомные метастазы/Symptomatic	34 (60,7)
в головном мозге/of brain metastases	
Прогноз по IMDC:/IMDC prognosis:	
благоприятный/favorable	10 (17,9)
промежуточный/intermediate	21 (37,5)
неблагоприятный/poor	25 (44,6)
Тип метастазов:/Metastasis type:	
метахронные/metachronous	27 (48,2)
синхронные/synchronous	29 (51,2)
Предыдущая нефрэктомия/Prior nephrectomy	51 (91,1)
Метастазэктомия:/Metastasectomy:	
да/yes	33 (58,9)
нет/no	23 (41,1)
Лучевая терапия:/ Radiation therapy:	
да/yes	32 (57,1)
нет/no	24 (42,9)
Метастазы:/Metastases:	
в легких/lungs	35 (62,5)
в костях/bones	37 (66,1)
печени/liver	8 (14,3)
в лимфатических узлах/lymph nodes	10 (17,9)

выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG ($p=0,0047$), число метастазов в головном мозге ($p<0,001$), метастазы в печень ($p=0,028$), прогноз по IMDC ($p=0,024$), проведение нефрэктомии ($p<0,001$) и лучевой терапии ($p=0,05$) (табл. 2, рис. 2–4). Медиана ОВ составила 22,3 мес.

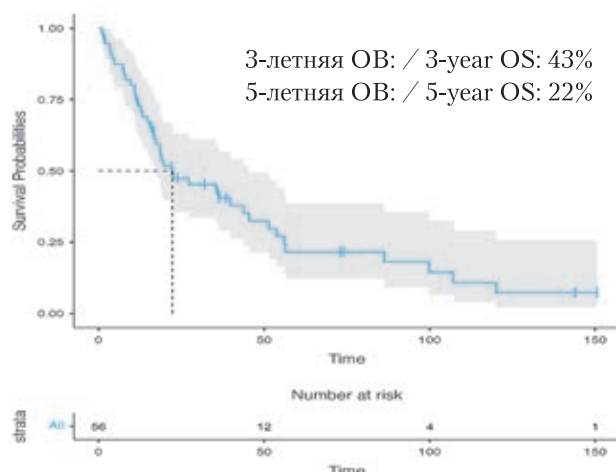
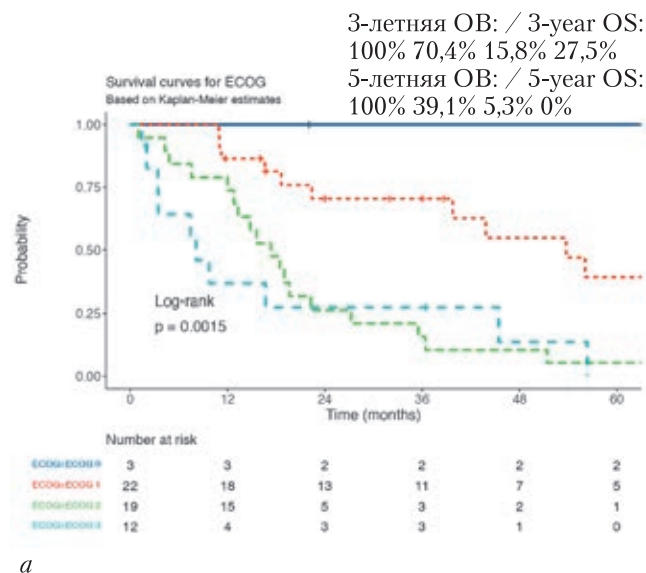


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака (n=56)

Fig. 1. Overall survival (OS) of patients with brain metastases of RCC (n=56)



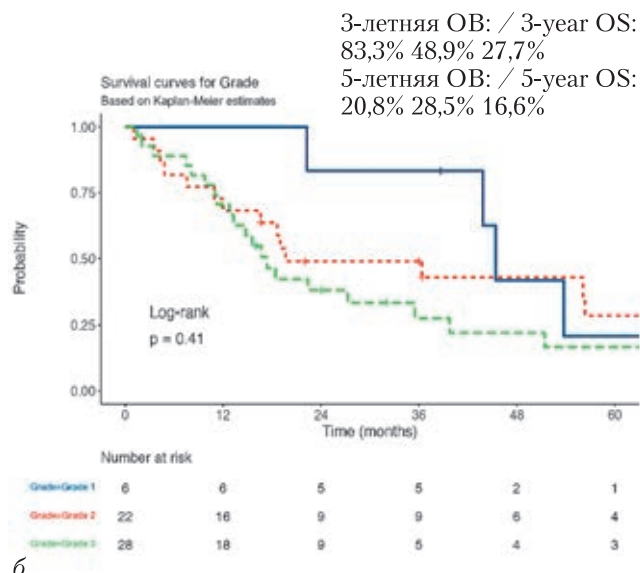
a

ответственно. Не получено статистически значимых различий в показателях ОВ у больных с МГМ в зависимости от степени дифференцировки опухоли ($p=0,41$).

Медиана ОВ при солитарных, двух и более метастазах в головном мозге составила 56,4 [51,4–NA, 95% ДИ], 19,3 [16,6–NA, 95% ДИ] и 9,7 [4,8–NA, 95% ДИ] мес соответственно, а при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозах 48,8 [18,6–NA, 95% ДИ], 36,4 [22,3–NA, 95% ДИ] и 14,8 [11,2–39,8, 95% ДИ] мес соответственно.

Медиана ОВ при выполнении или отсутствии нефрэктомии составила 27,2 [18,4–53,7, 95% ДИ] и 7,4 [4,3–NA, 95% ДИ] мес, а при выполнении или отсутствии лучевой терапии составила 45,4 [18,6–107,2, 95% ДИ] и 17,3 [12–39,8, 95% ДИ] мес соответственно.

При многофакторном анализе пол [HR= 43,15 (95% ДИ=16,84–110,57)], ECOG-статус [HR= 78,36 (95% ДИ=31,67–193,86)], степень дифференцировки опухоли [HR= 3,31 (95% ДИ=1,59–6,90)], тип метастазов [HR= 21,87 (95% ДИ=10,49–45,57)], прогноз по IMDC [HR= 0,02 (95% ДИ=0,01–0,04)], метастазы в легкие [HR=3,94 (95% ДИ=1,73–9,02)], кости [HR=4,56 (95% ДИ=2,17–9,60)], печень



b

Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака в зависимости от ECOG-статуса (a) и дифференцировки опухоли по Fuhrman (б) (n=56)

Fig. 2. Overall survival (OS) in patients with RCC brain metastases depending on ECOG status (a) and Fuhrman tumor differentiation (б) (n=56)

Медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2 и 3 составила 93,1 [86,3–NA, 95% ДИ], 53,7 [39,8–NA, 95% ДИ], 17,3 [13,3–35,5, 95% ДИ] и 8,1 [3,5–NA, 95% ДИ] мес, а при G1, G2 и G3 составила 45,4 [43,8–NA, 95% ДИ], 19,6 [16,6–NA, 95% ДИ] и 17,3 [13,3–39,8, 95% ДИ] мес соот-

[HR=0,18 (95% ДИ=0,07–0,48)] и лимфатические узлы [HR=88,12 (95% ДИ=32,10–241,87)], а также проведение нефрэктомии [HR=12,68 (95% ДИ=2,68–59,98)] и лучевой терапии [HR=0,13 (95% ДИ=0,06–0,26)] были дополнительными факторами, оказывающими

Таблица 2

Факторы прогноза общей выживаемости больных с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака (n=56) (однофакторный и многофакторный анализ)*

Table 2

Predictive factors for overall survival of patients with brain metastases of RCC (n=56) (single-factor and multifactor analysis)*

Фактор/Factor	Количество больных/ Number of patients (%)	Отношение рисков (95% доверительный интервал)/ Hazard ratio (95% confidence interval)	
		однофакторный анализ/ univariate test	многофакторный анализ/ multivariate test
Пол:/Gender: мужской/male женский/female	48 (85,7) 8 (14,3)	1,30 (0,57–2,96; p=0,529)	43,15 (16,84–110,57; p<0,001)
Статус по шкале ECOG:/ECOG status:			
0	3 (5,4)	1,22 (0,27–5,52; p=0,799)	23,73 (10,68–52,73; p<0,001)
1	22 (39,3)	3,63 (0,82–16,14; p=0,090)	921,72 (429,84–1976,49; p<0,001)
2	19 (33,9)	4,81 (1,02–22,64; p=0,047)	78,36 (31,67–193,86; p<0,001)
3	12 (21,4)		
Степень дифференцировки:/ Differentiation grade:			
G1	6 (10,7)	1,15 (0,41–3,19; p=0,787)	4,12 (1,99–8,53; p<0,001)
G2	22 (39,3)	1,67 (0,62–4,49; p=0,307)	3,31 (1,59–6,90; p=0,001)
G3	28 (50,0)		
Тип метастазов:/Metastasis type: метакхронные/metachronous синхронные/synchronous	27 (48,2) 29 (51,2)	0,98 (0,52–1,84; p=0,941)	21,87 (10,49–45,57; p<0,001)
Прогноз по IMDC:/IMDC prognosis:			
благоприятный/favorable	10 (17,9)	0,88 (0,35–2,21; p=0,783)	0,02 (0,01–0,04; p<0,001)
промежуточный/intermediate	21 (37,5)	2,54 (1,13–5,72; p=0,024)	0,57 (0,27–1,22; p=0,149)
неблагоприятный/poor	25 (44,6)		
Количество метастазов в головном мозге:/The number of brain metastases:			
солитарные/solitary	19 (33,9)	19,86 (4,08–96,77; p<0,001)	28,79 (11,07–74,86; p<0,001)
2 метастаза/2 metastases	16 (28,6)	142,80 (24,02–848,95; p<0,001)	3304,10 (1091,68–10 000,28; p<0,001)
более 2 метастазов/2 + metastases	21 (37,5)		
Метастазы:/Metastases:			
в легких/lungs	35 (62,5)	1,28 (0,69–2,40; p=0,431)	3,94 (1,73–9,02; p=0,001)
в костях/bones	37 (66,1)	0,63 (0,32–1,23; p=0,176)	4,56 (2,17–9,60; p<0,001)
в печени/liver	8 (14,3)	2,56 (1,11–5,90; p=0,028)	0,18 (0,07–0,48; p=0,001)
в лимфатических узлах/lymph nodes	10 (17,9)	2,24 (0,96–5,19; p=0,061)	88,12 (32,10–241,87; p<0,001)
Нефрэктомия:/Prior nephrectomy:			
да/yes	51 (91,1)	12,60 (3,44–46,2; p<0,001)	12,68 (2,68–59,98; p=0,001)
нет/no	5 (8,9)		
Лучевая терапия:/Radiation therapy:			
да/yes	32 (57,1)	0,54 (0,29–1,01; p=0,05)	0,13 (0,06–0,27; p<0,001)
нет/no	24 (42,9)		

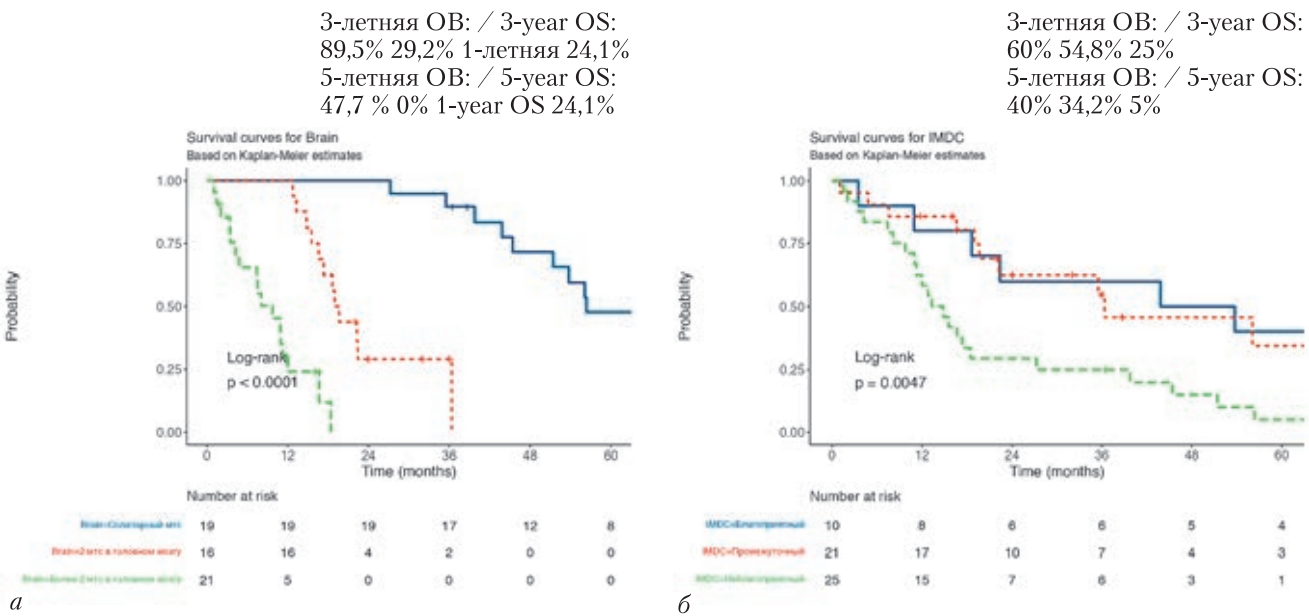
* В таблице приведены только факторы, демонстрирующие прогностическую значимость.

* The table only presents factors with prognostic significance.

независимое отрицательное влияние на показатели ОБ у пациентов с метастазами в головной мозг ПКР (см. табл. 2).

Обсуждение

По данным клинических исследований, примерно у 3–17% пациентов с ПКР разви-



фокальную терапию, что значительно выше по сравнению с результатами 57,1% пациентов в нашем исследовании [30].

Медиана общей выживаемости в исследовании R. R. Kotecha и соавт. составляет 10,3 месяца, а в нашем исследовании — 22,3 мес, независимо от времени диагностики МГМ и группы прогноза [30–33]. В исследовании G. Ratnayake и соавт. [33] у 60% пациентов были выявлены синхронные метастазы, в нашей работе они отмечены у 51,2% больных. Количество МГМ было связано с низкими показателями ОБ (1-летняя ОБ составила 24,1%, при этом медиана ОБ 9,7 мес), что также отмечено в исследовании E. A. Ferrel и соавт. [32]. Неблагоприятный прогноз по IMDC являлся важным прогностическим фактором, при этом медиана ОБ составила 14,7 мес в нашем исследовании.

В текущей работе мы показали, что модели IMDC, которая была разработана для анализа прогноза мПКР недостаточно. Сочетанное метастатическое поражение костей, легких и региональных лимфатических узлов отмечено у 66,1%, 62,5% и 17,9% больных, что являлось неблагоприятным прогностическим фактором у больных ПКР с МГМ и подтверждено в работе M. Sun и соавт. [31]. Проведение лучевой терапии или нейрохирургического вмешательства ассоциируется с более длительными показателями ОБ независимо от проведения системной терапии на основе ингибиторов контрольных точек, это делает необходимым мультидисциплинарный подход [34], что подтверждено в нашей работе.

В нашем исследовании при метастазах в головной мозг ПКР важными факторами прогноза являлись пол, ECOG-статус, степень дифференцировки опухоли, тип и число метастазов в головном мозге, прогноз по IMDC,

метастазы в легкие, кости, печень и лимфатические узлы, а также проведение нефрэктомии и лучевой терапии. Большинство этих предикторов не учитывается в современных моделях прогноза.

Данное исследование также имеет некоторые ограничения, и прежде всего из-за ретроспективного характера. С другой стороны, в нашу когорту входили все пациенты, а не только рассматриваемые с точки зрения участия в клинических исследованиях. Дальнейшие многоцентровые исследования необходимы для определения клинко-патоморфологических и молекулярных факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в головной мозг. Тем более что в 2022 г. вышло 5-е издание классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов ВОЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всей когорты пациентов ПКР метастазы в головной мозг выявлены у 5,7%. В нашем исследовании пол, ECOG-статус, степень дифференцировки опухоли, тип и число метастазов в головном мозге, прогноз по IMDC, метастазы в легкие, кости, печень и лимфатические узлы, а также проведение нефрэктомии и лучевой терапии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОБ у пациентов с метастазами в головной мозг ПКР.

ПКР с МГМ представляет собой более агрессивное по течению заболевание, что обычно не учитывается в обычных шкалах риска, таких как IMDC. И поэтому данной категории пациентов должно проводиться комплексное персонализированное лечение с учетом дополнительных прогностических факторов и привлечением мультидисциплинарной команды для повышения показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C. et al. Brain metastases // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5. P. 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>.
2. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4. P. e2021869. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21869>.
3. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A. 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. P. 2698–2705. <https://doi.org/10.1002/cncr.10541>.
4. Bowman I.A., Le T., Christie A. et al. Incidence of brain metastases in metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies // *J. Clin. Oncol*. 2016. Vol. 34. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e16103.
5. Daugherty M., Daugherty E., Jacob J. et al. Renal cell carcinoma and brain metastasis: Questioning the dogma of role for cytoreductive nephrectomy // *Urol. Oncol*. 2019. Vol. 37, No. 3. P. 182 e189–182. e115. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.021>.

6. Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T. et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma // *Clin. Exp. Metastasis*. 2015. Vol. 32, No. 8. P. 783–788. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9748-8>.
7. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1712126>.
8. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. P. 1103–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1816047>.
9. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. P. 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1816714>.
10. Choueiri TK., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. P. 829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2026982>.
11. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. P. 1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2035716>.
12. Hasanov E., Gao J., Tannir N.M. et al. The immunotherapy revolution in kidney cancer treatment: scientific rationale and first-generation results // *Cancer J.* 2020. Vol. 26. P. 419–431. <https://doi.org/10.1097/PP0.00000 00000 000471>.
13. Flippot R., Dalban C., Laguerre B. et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. P. 2008–2016. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02218>.
14. Jonasch E., Hasanov E., Motzer R.J. et al. Evaluation of brain metastasis in JAVELIN Renal 101: efficacy of avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) [abstract] // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 6, suppl. P. 687. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.6_suppl.687.
15. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 494–500. <https://doi.org/10.1056/nejm19900223220802>.
16. Lamba N., Muskens I.S., DiRisio A.C. et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis // *Radiat. Oncol.* 2017. Vol. 12. P. 106. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0840-x>.
17. Yomo S., Oda K., Oguchi K. et al. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from renal cell carcinoma: inverse probability of treatment weighting using propensity scores // *J. Neurosurg.* 2022. Vol. 138. P. 1591–1599. <https://doi.org/10.3171/2022.9.jns221215>.
18. Huntoon K., Damante M., Wang J. et al. Survival benefit with resection of brain metastases from renal cell carcinoma in the setting of molecular targeted therapy and/or immune therapy // *Curr. Probl. Cancer.* 2022. Vol. 46. P. 100805. <https://doi.org/10.1016/j.cuprprobcancer.2021.100805>.
19. Tannir N.M., Motzer R.J., Albiges L. et al. Patterns of progression in patients treated with nivolumab plus ipilimumab (NIVO + IPI) versus sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214 [abstract] // *J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 39, No. 6, suppl. 313. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.313.
20. Crisman C.M., Patel A.R., Winston G. et al. Clinical Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma Metastases to the Choroid Plexus // *World Neurosurg.* 2020. Vol. 140. P. e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.125>.
21. Vornicova O., Bar-Sela G. et al. Do we have a «game changer» in treating patients with brain metastasis from renal cell carcinoma? // *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7, Suppl. S8. P. S360. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.50>.
22. Internò V., De Santis P., Stucci L.S. et al. Prognostic Factors and Current Treatment Strategies for Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Brain: An Overview // *Cancers*. 2021. Vol. 13. P. 2114. <https://doi.org/10.3390/cancers13092114>.
23. Zapata Laguado M., Paez Quintero H., Gomez A. et al. Retrospective Study of Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients with Brain Metastases // *Cureus*. 2023. Vol. 15. P. e34014. <https://doi.org/10.7759/cureus.34014>.
24. Sperduto P.W., Deegan B.J., Li J. et al. Estimating survival for renal cell carcinoma patients with brain metastases: An update of the Renal Graded Prognostic Assessment tool // *Neuro-Oncology*. 2018. Vol. 20. P. 1652–1660. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy099>.
25. Shuch B., La Rochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival // *Cancer*. 2008. Vol. 113, No. 7. P. 1641–1648. <https://doi.org/10.1002/cncr.23769>.
26. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update // *Eur. Urol.* 2019. Vol. 75, No. 5. P. 799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.05.038>.
27. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, No. 5. P. 706–720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.
28. de Velasco G., Bex A., Albiges L. et al. Sequencing and Combination of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma // *Eur. Urol. Oncol.* 2019. Vol. 2, No. 5. P. 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.022>.
29. Parmar A., Chan K.K. et al. Health technology assessment methodology in metastatic renal cell carcinoma // *Nat. Rev. Urol.* 2020. Vol. 17. P. 3–5. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0257-4>.

30. Kotecha R.R., Flippot R., Nortman T. et al. Prognosis of incidental brain metastases in patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021. 19. P. 432–438. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7634>.
31. Sun M., De Velasco G., Brastianos P.K. et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort // *Eur. Urol. Focus.* 2019. Vol. 5. P. 474–481. <http://10.1016/j.euf.2017.12.007>.
32. Ferrel E.A., Roehrig A.T., Kaya E.A. et al. Retrospective study of metastatic melanoma and renal cell carcinoma to the brain with multivariate analysis of prognostic pre-treatment clinical factors // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. P. 400. <https://doi.org/10.3390/ijms17030400>.
33. Ratnayake G., Challapalli A., McGrane K. et al. A UK multicentre retrospective review of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) outcomes with brain metastases (BM) in the modern era // *Ann. Oncol.* 2022. Vol. 33. P. S1211 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1560>.
34. Hasanov E., Yeboa D.N., Tucker M.D. et al. An interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma // *CA Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72. P. 454–489. <https://doi.org/10.3322/caac.21729>.

Вклад авторов.

Д. В. Семенов: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

В. И. Широкопад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

С. В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных.

Authors' contribution.

D. V. Semyonov: collection of material, development of the study design, analysis of the obtained data, writing the manuscript, review of publications on the topic of the article.

V. I. Shirokorad: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing of the manuscript.

S. V. Kostritsky: collection of material, analysis of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д. В. Семенов / D. V. Semyonov

<https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

В. И. Широкопад / V. I. Shirokorad

<https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

С. В. Кострицкий / S. V. Kostritsky

<https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинской декларации, одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56), протокол № 3872 от 22.09.2022 г.

Compliance with ethical principles. The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (56 Veteranov Ave., St. Petersburg), protocol No. 3872 dated September 22, 2022.

Статья поступила/Received to the editor: 30.10.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 14.11.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 17.11.2024 г.