

В.А.Пятикоп¹
М.А.Аль-Травнех¹
А.В.Бурьян²
А.Ю.Гаврюшин³
А.Е.Марченко⁴
Н.Ф.Посохов⁵
В.П.Старенький⁶

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² КУЗ «Харьковский областной клинический онкологический центр»

³ КУЗ «Харьковская городская клиническая больница №7»

⁴ Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1 ПАТ «Украинская железная дорога»

⁵ ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»

⁶ ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

Ключевые слова: мозг, метастаз, нейрохирургия, радиотерапия, химиотерапия, прогноз, оценка эффективности лечения.

Надійшла: 08.04.2016

Прийнята: 19.05.2016

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.2.69-76>

УДК: 616.831-006-033.2-089.168.1-08

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Реферат. С целью оптимизации прогнозирования эффективности послеоперационного лечения метастатических опухолей головного мозга проведено исследование 176 пациентов. Разработаны дискриминантные модели выбора послеоперационной тактики, прогностический алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода после лечения. Апробация алгоритма позволила установить его чувствительность (69,2 %), специфичность (95,2 %), позитивную предсказывающую ценность (75,0 %), негативную предсказывающую ценность (93,7 %).

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 69-76.

© В.А.Пятикоп, М.А.Аль-Травнех, А.В.Бурьян, А.Ю.Гаврюшин, А.Е.Марченко, Н.Ф.Посохов, В.П.Старенький, 2016

✉ yanace_84@mail.ru

Pyatikop V.A., Al-Trawneh M.A., Buryan A.V., Gavryushkin A.Yu., Marchenko A.E., Posokhov N.F., Starenkiy V.P. Prognosis of efficacy of post-operation treatment of metastatic brain tumors.

ABSTRACT. Background. Metastatic affection of brain by its prevalence, medical and social importance, economical burden represents a topical medical problem in neurosurgery and adjacent medical specialties. **Objective** – optimization of prognosis for post-operation metastatic brain tumors treatment efficacy. **Methods.** An active cohort randomized research with retro- and prospective, cross-sectional and longitude components has been conducted in 176 patients, including 96 males and 80 females aged 56 years with adenocarcinoma (152), melanoblastoma (21) and sarcoma (3), derived from lungs (39), breast (34), skin (25) kidneys (9), digestive tract (11), ovary and uterus (by 4 each), thymus (2), nasopharynx, pronasus (by 1 each). Standard basic diagnostic and treatment procedures have been performed. P-level critical value was 0.05. **Results.** Discriminant models of post-operation tactics choice, prognostic algorithm of unfavorable outcome evaluation after treatment have been developed. The approbation of the algorithm allowed to state its sensitivity (69.2 %), specificity (95.2 %), positive predicting value (75.0 %), negative predicting value (93.7 %). **Conclusion.** For the purpose of widening of arsenal of available decision-making means for further treatment tactics in metastatic brain tumors after conducted neurosurgical treatment the use of developed discriminant models is recommended. The risk of unfavorable outcome and efficacy of combined treatment prognosis for patients with metastatic brain tumors are recommended to assess using the developed prognostic algorithm.

Key words: brain, metastasis, neurosurgery, radiation therapy, chemotherapy, prognosis, treatment efficacy evaluation.

Citation:

Pyatikop VA, Al-Trawneh MA, Buryan AV, Gavryushkin AYu, Marchenko AE, Posokhov NF, Starenkiy VP. [Prognosis of efficacy of post-operation treatment of metastatic brain tumors]. *Morphologia*. 2016;10(2):69-76. Russian.

Введение

Общим направлением повышения эффективности послеоперационного комбинированного лечения при метастатических опухолях головного мозга (МОГМ) является строгая координация нейрохирургического, радиологического [0] и в некоторых случаях химиотерапевтического подходов [2], а также сопутствующего системного лечения [3-5].

В случае определения единичного метастаза в головной мозг рекомендуется производить его хирургическое удаление и последующее как минимум проведение лучевой терапии, возможно (в зависимости от ситуации) с химиотерапевтическим лечением. Учитывают тяжесть состояния пациента, возможность послеоперационного комплексного лечения. Возможной альтернативой традиционному прямому хирургическому вмешательству является радиохирургическое лечение [6-9]. Если установлена интракраниальная локализация нескольких единичных метастазов, особенно поверхностно расположенных, рассматривается возможность одномоментного или многоэтапного нейрохирургического лечения [10; 11].

При метастатическом опухолевом поражении головного мозга насущно необходимым в большинстве случаев является общее облучение органа и прицельное радиационное воздействие на зону удаленного новообразования [12]. Это приводит к лучшему контролю над опухолевым процессом, предупреждает вторичные интракраниальные геморагии и др. [13; 14].

В комплексном лечении МОГМ целесообразность применения и конкретные схемы химиотерапии определяются морфофункциональными параметрами новообразований, характером их первичного происхождения, а также зачастую способностью препаратов цитостатического действия проникать через гематоэнцефалический барьер [15; 16]. С учетом последнего обстоятельства предпринимаются попытки улучшения результатов лечения путем регионарной химиоинфузии цитостатических препаратов [17].

Несмотря на колоссальные наработки последних лет в данной области, проблема лечения метастатических опухолей головного мозга в Украине и мире на сегодняшний день одна из наиболее актуальных, поскольку заболеваемость нарастает с каждым годом в связи с увеличением частоты первичной онкологической патологии. Большинство исследований направлено на поиск факторов, определяющих лечебную тактику или достоверно влияющих на прогноз и результаты лечения данной патологии.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась разработка способов прогнозирования эффективности послеоперационного лечения метастатических опухолей го-

ловного мозга.

Материал и методы

Проведено активное, когортное, рандомизированное исследование, включающее ретро- и проспективный, одномоментный (срезовой) и динамический (лонгитюдный) компоненты в контингенте 176 пациентов, проходивших обследование и лечение по поводу метастатических опухолей головного мозга в нейрохирургическом отделении Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковская областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»; отделении дистанционной сочетанной лучевой и комплексной терапии Государственного учреждения «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков; Коммунальном учреждении здравоохранения «Харьковский областной клинический онкологический центр»; Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины; «Центр охраны здоровья», Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1 ПАТ «Украинская железная дорога»; Харьковская городская клиническая больница № 7. Ретроспективную когорту составили 90 пациентов, исходная информация о которых была получена из медицинской документации за период 2000–2011 гг.; проспективную когорту – 86 пациентов, находившихся под наблюдением в период 2012–2016 гг.

Всего обследовано 96 (54,5±3,75 %) мужчин и 80 (45,5±3,75 %) женщин. Возраст обследованных лиц – 56 [50; 63] лет, в основном пациенты были в возрасте 50–59 лет (80 человек, 45,5±3,75 %), 54 (30,7±3,48 %) пациента были в возрасте 60 лет и более, 37 (21,0±3,07 %) человек имели возраст 30–49 лет, и лишь 5 (2,8±1,25 %) человек имели возраст моложе 30 лет. Принцип первичного отбора кандидатов для участия в исследовании заключался в формировании исходной базы данных пациентов, подходящих по критериям включения в исследование, и последующей рандомизации по стандартным алгоритмам программного обеспечения «Statsoft Statistica 8.0» с частичной детерминацией по возрастно-половым критериям с целью обеспечения сопоставимости групп.

Во всех случаях известной первичной локализации опухоли имел место метакронный (после диагностирования первичной опухоли) характер выявления метастазов в головном мозге. Центральное значение периода между установлением первичной опухоли и метастаза в данном контингенте составило 18 [4; 42] месяцев.

Максимальная продолжительность онкологического анамнеза была при новообразованиях яичника, 51 [20; 95] месяцев, минимальная – при аденокарциноме легкого, 1 [1; 11] месяцев.

Единый характер локализации метастатических образований установлен в 116 (65,9±3,57 %) случаях, множественный – в 60 (34,1±3,57 %) наблюдениях.

Распределение участников исследования по локализации единичных метастатических опухолей головного мозга было следующим (из общего количества 116 наблюдений): в 26 (22,4±3,87 %) случаях опухоль локализовалась в лобной доле, у 21 (18,1±3,58 %) пациентов – в височной доле, у 23 (19,8±3,70 %) больных – в теменной доле, у 11 (9,5±2,72 %) участников – в затылочной доле, у 25 (21,6±3,82 %) лиц – в гемисфере мозжечка, у 4 (3,4±1,69 %) человек – в костях черепа (в височной и в теменной с подпапоневротическим и эпидуральным распространением), по 2 (1,7±1,21 %) наблюдения – в мосто-мозжечковом углу и в области гипофиза, по 1 (0,9±0,86 %) наблюдению – в оболочках мозга и фронтальной пазухе соответственно.

Первичный источник метастаза в головной мозг удалось установить у 130 пациентов: в легких (преимущественно аденокарциному) – у 39 (30,0±4,02 %) человек, в молочной железе (преимущественно светлоклеточный рак) – у 34 (26,2±3,85 %) пациентов, в коже (меланому) – у 25 (19,2±3,46 %) пациентов, в почках (преимущественно светлоклеточный рак) 9 (6,9±2,23 %) наблюдений, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), преимущественно умеренно дифференцированную темноклеточную аденокарциному – 11 (8,5±2,44 %) наблюдений, в яичнике (аденокарциному) и матке (лейомиосаркому) – по 4 (3,1±1,51 %) случая соответственно, 2 случая (1,5±1,08 %) в тимусе (злокачественную тимому переднего средостения) и по 1 случаю (0,8±0,77 %) в носоглотке (папиллярный переходноклеточный рак), а также в наружных половых органах (рак преддверия влагалища) соответственно.

В рамках расширенной классификации TNM диагностированные опухоли были T1–T3 по величине, N0–N2 по наличию метастазов в лимфоузлах, M1 по наличию метастазов, G2–G3 по степени злокачественности. При единичных МОГМ (n=116) определяли объем (0,1–16,5 см³, 8,5 [6,3; 12,7] см³) и диаметр (0,1–3,3 см, 1,6 [1,3; 1,8] см) опухолевых образований.

Во всем контингенте изучали метастазирование первичной опухоли в другие органы помимо головного мозга: всего одновременные с МОГМ экстракраниальные метастазы обнаружены у 27 человек из всех 176 наблюдений (15,3±2,72 %), из них в лимфоузлах – у 5 (18,5±7,48 %) пациентов, в легких и костях – по 12 (44,4±9,56 %) случаев, в надпочечниках – у 4 (14,8±6,84 %) человек, в подкожной жировой клетчатке и органах желудочно-кишечного тракта – по 3 (11,1±6,05 %) наблюдения, по 1 (3,7±3,63 %) случаю – в сердце, спинном мозге,

матке.

Из 27 случаев сопутствующей внечерепной локализации метастазов в 16 (59,3±9,46 %) наблюдениях они были одной определенной локализации, в 6 (22,2±8,00 %) – двух, в 3 (11,1±6,05 %) – трех, в 2 (7,4±5,04 %) – определялись в четырех различных органах.

Тяжесть состояния пациентов, оцененная в проспективной когорте 87 человек, составляла 50 [40; 50] баллов по шкале Карновского (колебания 10–80 баллов), 2 [2; 3] баллов по шкале Всемирной организации здравоохранения (колебания 1–4 балла).

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, отсутствие заметного улучшения после проведения дегидратационной терапии, нарастание дислокационного синдрома, у 142 пациентов были определены экстренные показания к нейрохирургическому вмешательству, после которого каждому пациенту было дано направление на последующую лучевую терапию и/или химиотерапевтическое лечение, равно как и пациентам, по разным причинам оперативному вмешательству по поводу МОГМ не подвергавшихся. В результате химиотерапию после нейрохирургической операции прошел 31 человек, радиотерапию – 19 пациентов (и еще 21 человек прошли радиотерапевтическое лечение по поводу МОГМ без предшествующего нейрохирургического вмешательства), последовательные курсы лучевой и химиотерапии – 14 пациентов (и еще 13 человек – без предшествующего нейрохирургического вмешательства); 78 же пациентов, не смотря на выданные направления, по разным причинам не обратились по поводу последующих курсов ЛТ и ХТ.

Все пациенты обследованы в соответствии с современными отраслевыми стандартами качества – унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи, адаптированными клиническими указаниями, основанными на доказательствах. Дополнительно проводилось изучение качества жизни (КЖ) методом самоанкетирования с использованием официальной версии опросника. В качестве базового в проспективной группе обследованных лиц применялся «Краткий опросник оценки статуса здоровья» MOS SF-36. Параметры общего КЖ оценивались по 100-балльной шкале, чем выше качество жизни, тем выше показатель.

Нейрохирургическое лечение МОГМ предусматривало превентивную предоперационную суперселективную эмболизацию сосудов, кровоснабжающих новообразование [18], а также использование методов нейровизуализации. Оперативные вмешательства проводились по стандартным методикам, из 142 носили радикальный (в 82 случаях, 57,7±4,15 %), субтотальный (у 42 пациентов, 29,6±3,83 %), частичный (у 16 лиц, 11,3±2,65 %) или паллиативный (у 2 человек,

1,4±0,99 %) характер. В целом, хирургическое лечение проводилось в объеме костно-пластической трепанации черепа, удаления внутримозгового образования с последующим патогистологическим исследованием полученного материала.

Курс дистанционной ЛТ проводился в соответствии с общепринятыми отраслевыми стандартами на дистанционном гамма-терапевтическом ротационно-конвергентном компьютеризированном комплексе РОКУС-АМ («Гранит-Электрон», Российская Федерация) и линейном ускорителе Clinac 600 С (Varian Medical Systems, США). Использовался режим классического фракционирования (разовая очаговая доза РОД 2 Гр 1 раз в день, 5 раз в неделю) до суммарной очаговой дозы 40–60 Гр.

Химиотерапию МОГМ проводили по стандартной схеме одновременно с проведением лучевой терапии темозоломидом в дозе 75 мг/м² ежедневно или ломустинном 40 мг еженедельно в суммарной дозе 120 мг.

Базовый логико-статистический анализ проводили непараметрическими методами. При описании количественных показателей определяли медиану (Me) с приведением значений нижнего, 25 % квартиля (LQ) и верхнего, 75 % квартиля (UQ), результат выражали в виде Me (LQ; UQ). Критический уровень значимости 0,05.

Математическое моделирование интегральной оценки послеоперационного прогноза при метастатических опухолях головного мозга осуществлено методом пошагового обобщенного дискриминантного анализа.

Сравнительный анализ в группах распределения отдельных клинических критериев с применением последовательного анализа Вальда (Wald) в модификации Е. В. Гублера и А. А. Генкина позволил определить диагностическую ценность, прогностическое значение и силу влияния факторов на расхождение показателей клинических групп и прогностические коэффициенты [19-21]. Основными критериями для оценки прогностической значимости отдельных клинических признаков были: сила влияния фактора (η^2 ; %), его информативность (I; бит), определявшиеся по стандартной методике.

Расчитывали следующие показатели диаг-

ностической ценности: чувствительность – отношение истинно позитивных (ИП) к сумме истинно позитивных и ошибочно негативных (ОН) результатов; специфичность – отношение истинно негативных (ИН) к сумме ИН и ошибочно позитивных (ОП) результатов; позитивную предсказывающую ценность (ППЦ) – отношение ИП к сумме ИП и ОП результатов; негативную предсказывающую ценность (НПЦ) – отношение ИН к сумме ИН и ОН.

Информация о потенциальном конфликте интересов. Исследователь непосредственно принимал участие в клиническом наблюдении пациентов, участвующих в данном исследовании. На протяжении проведения исследования исполнитель безусловно придерживался клинических интересов пациента. У исследователя не было никаких финансовых интересов. Работа проведена в соответствии с требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 18.03.1986 г.), директивы Совета Европейского экономического общества (Страсбург, 24.11.1986), закона Украины «О лекарственных средствах», 1996, ст. 7, 8, 12, принципами ICH GCP (2008 г.), GLP (2002 г.), «Порядком проведения клинических испытаний лекарственных средств и экспертизы материалов клинических испытаний» и «Типового положения о комиссии по вопросам этики», утвержденных приказами МЗ Украины № 523 от 12.07.2012 г. и № 616 от 03.08.2012. Исследование выполнялось с минимальными психологическими потерями со стороны пациентов. Пациенты были полностью проинформированы о методах та объеме исследований. Утверждено заседанием комиссии по вопросам этики и биоэтики Харьковского национального медицинского университета (протокол № 4 от 6 апреля 2016 г.).

Результаты и их обсуждение. С помощью пошагового дискриминантного анализа выделены наиболее диагностико-прогностически значимые показатели и вычислены соответствующие им коэффициенты, что позволило предложить расчетные математические функции.

Пациентам с метастатическими опухолями головного мозга после проведенного оперативного вмешательства проводят вычисление по следующим формулам (дискриминантным функциям):

$$- \text{ДПИ}_{(\text{ЛТ})} = 1,168 \times X_1 + 0,005 \times X_2 - 0,082 \times X_3 + 0,542 \times X_4 - 0,028 \times X_5 + 3,986 \times X_6 - 3,268 \times X_7 + 0,011 \times X_8 + 0,018 \times X_9 + 2,865 \times X_{10};$$

$$- \text{ДПИ}_{(\text{ХТ})} = 2,162 \times X_1 + 0,038 \times X_2 - 0,042 \times X_3 + 0,218 \times X_4 - 0,117 \times X_5 + 3,986 \times X_6 + 0,168 \times X_8 + 0,023 \times X_9 + 2,684 \times X_{10} - 10,382 \times X_{11};$$

$$- \text{ДПИ}_{(\text{ЛТ}+\text{ХТ})} = 0,165 \times X_1 + 0,239 \times X_2 - 0,158 \times X_3 + 0,624 \times X_4 - 0,135 \times X_5 + 4,238 \times X_6 + 5,054 \times X_7 + 1,354 \times X_8 + 1,635 \times X_9 + 3,246 \times X_{10} - 12,516 \times X_{11},$$

где ДПИ_(ЛТ), ДПИ_(ХТ), ДПИ_(ЛТ+ХТ) – величины диагностико-прогностических индексов целесообразности радиотерапевтического, химиотерапевтического или комбинированного подходов к лечению пациен-

тов при метастатических опухолях головного мозга на послеоперационном этапе соответственно (у. е.); X1 – пол пациента (1 – мужской, 2 – женский), X2 – возраст пациента (лет), X3 – общая оценка тяжести состояния по Карновскому (%), X4 – характеристика первичной опухоли (1 – тимома или светлоклеточный (гипернефроидный) рак; 2 – эпителиоидноклеточный, веретенчатый варианты меланомы кожи или бронхогенная аденокарцинома, плоскоклеточный и недифференцированный рак, папиллярный переходноклеточный рак легких или аденокарцинома молочной железы, преддверия влагалища, лейомиосаркома матки; 3 – аденокарцинома, присходящая из первичной опухоли ЖКТ или неизвестного происхождения), X5 – длительность онкоанамнеза с момента диагностики первичной опухоли до выявления соответствующих ей МОГМ (месяцев), X6 – количество метастатических опухолевых узлов в головном мозге, X7 – локализация МОГМ (1 – большие полушария, оболочка мозга, кости и пазухи черепа; 2 – мозжечок, основание и ствол головного мозга), X8 – количество экстракраниальных метастазов соответствующей первичной опухоли, X9 – первичность МОГМ (1 – впервые выявленная МОГМ; 2 – рецидив МОГМ), X10 – характер нейрохирургического оперативного вмешательства (0 – радикальное; 1 – субтотальное или частичное; 2 – паллиативное или биопсия), X11 – ЯЦИ метастаза.

В случае, если $ДПИ_{(ЛТ)} > 1,621$ – устанавливают недостаточную целесообразность изолированного радиотерапевтического лечения, а если $ДПИ_{(ЛТ)} \leq 1,621$ – делают заключение о вероятной достаточной его результативности. В случае, если $ДПИ_{(ХТ)} > 0,574$ – устанавливают недостаточную целесообразность изолированного химиотерапевтического лечения, а если $ДПИ_{(ХТ)} \leq 0,574$ – делают заключение о вероятной достаточной его результативности. В случае, если $ДПИ_{(ЛТ+ХТ)} > 1,853$ – устанавливают недостаточную целесообразность комбинированного радиотерапевтического и химиотерапевтического лечения, а если $ДПИ_{(ЛТ+ХТ)} \leq 1,853$ – делают заключение о вероятной достаточной его результативности.

Повышение информативности оценки целесообразности отдельных методов лечения МОГМ возможно путем применения в диагностическом процессе предложенных дискриминантных моделей выбора послеоперационной тактики с применением наиболее значимых показателей. Это позволяет с большей достоверностью диагностировать прогноз и индивидуально охарактеризовать каждый отдельный клиниче-

ский случай, открывая перспективы прогнозирования последующего течения и вторичной профилактики рецидивов и осложнений.

Для использования результатов исследования с целью стратификации эффективности послеоперационного лечения метастатических опухолей мозга (риска неблагоприятного исхода) по 21 признаку распределены показатели информативности и их прогностического значения.

По данным изучения частоты отдельных факторов и прогностического значения каждого из критериев разработан алгоритм для прогнозирования динамики послеоперационного периода (риска неблагоприятного исхода) с учетом клинико-анамнестических данных, микроморфологической характеристики первичного и метастатического новообразования, характера нейрохирургического вмешательства, параметров качества жизни.

Структурно алгоритм имеет вид таблицы, включающей клинико-анамнестические, микроморфологические признаки и параметры качества жизни (табл. 1), а также соответствующие им прогностические коэффициенты и шкалу оценки результата прогнозирования.

Таблица 1

Алгоритм оценки эффективности послеоперационного лечения метастатических опухолей головного мозга (риска неблагоприятного исхода)

Ранг фактора	Признаки	Градации	Прогностическое значение (пат)
1.	Локализация МОГМ	Большие полушария	+8,9
		Мозжечок	+12,7
		Основание и ствол головного мозга	+11,4
		Оболочки мозга, кости и пазухи черепа	+0,2
2.	Количество метастатических опухолевых узлов в головном мозге	Единичные	+4,1
		Множественные	+16,7
3.	Качество жизни по шкале жизнеспособности, баллов	< 50	+10,9
		≥ 50	-5,0
4.	Первичность МОГМ	Первичная МОГМ	+2,0
		Рецидив МОГМ	+3,7

Таблица 1 (продолжение)

Ранг фактора	Признаки	Градации	Прогностическое значение (пат)
5.	Локализация экстракраниальных метастазов соответствующей первичной опухоли	Регионарные лимфоузлы	+2,0
		Легкие или сердце	+8,7
		Кости	+13,6
		Жкт	+13,6
		Спинной мозг	+10,3
		Другое	+2,3
		Отсутствуют	-3,7
6.	Характер нейрохирургического оперативного вмешательства	Радикальное	+1,9
		Субтотальное	+2,4
		Частично	+11,0
		Паллиативное	+11,7
		Биопсия	+15,9
7.	Характеристика первичной опухоли	Аденокарцинома неизвестного происхождения	+1,4
		Аденокарцинома ЖКТ	+10,2
		Аденокарцинома преддверия влагалища, лейомиосаркома матки	+3,4
		Аденокарцинома молочной железы	+1,7
		Аденокарцинома, плоскоклеточный, папиллярный переходо-клеточный, недифференцированный рак легких	+9,4
		Эпителиоидноклеточный, веретенноклеточный варианты меланомы кожи	+7,9
		Светлоклеточный (гипернефроидный) рак	+1,9
		Тимомы	+0,5
8.	Вариант предшествующего лечения МОМГ	Нейрохирургическое	-0,3
		Нейрохирургическое, радиотерапевтическое	-3,3
		Нейрохирургическое, химиотерапевтическое	-2,4
		Нейрохирургическое, радиотерапевтическое, химиотерапевтическое	-12,3
		Радиотерапевтическое	-4,1
		Радиотерапевтическое, химиотерапевтическое	-5,7
9.	Качество жизни по ФА, баллов	< 70	+0,9
		≥ 70	-5,4
10.	Длительность онкоанамнеза, мес.	< 6	+10,5
		≥ 6	-3,2
11.	Качество жизни по Б, баллов	< 50	+4,8
		≥ 50	-2,2
12.	Тяжесть состояния по Карновскому, %	< 70	+4,4
		≥ 70	-3,1
13.	ЯЦИ метастаза	< 0,199	-5,6
		0,200–0,769	-3,7
		≥ 770	+9,1
14.	Качество жизни по ОЗ, баллов	< 50	+2,7
		≥ 50	-0,3

По каждому признаку определяют его наличие или отсутствие, а соответствующие прогностические коэффициенты суммируют. По достижении пороговой суммы коэффициентов с использованием шкалы определяют группу риска:

если сумма прогностических коэффициентов равна или ниже, чем -19,8, риск неблагоприятного исхода минимальный; если сумма прогностических коэффициентов превышает -19,8 и ниже 19,8, риск неблагоприятного исхода неопреде-

ленный; если сумма прогностических коэффициентов равна или выше, чем 19,8, риск неблагоприятного исхода высокий.

Фактическую прогностическую мощь алгоритма оценки эффективности послеоперационного лечения метастатических опухолей головного мозга (риска неблагоприятного исхода) с учетом клинично-анамнестических данных, микроморфологической характеристики первичного и метастатического новообразования, характера

нейрохирургического вмешательства, параметров качества жизни оценили путем проспективного динамического наблюдения за 86 пациентами в течение одного года. Всего на этапе апробации алгоритма определенных прогностических заключений было дано по 75 случаям, из них 12 – относительно низкого риска, 63 – высокого риска. Обобщенная характеристика параметров диагностической ценности демонстрирует клинически значимые результаты (табл. 2).

Таблица 2

Показатели диагностической ценности алгоритма оценки эффективности послеоперационного лечения метастатических опухолей головного мозга (риска неблагоприятного исхода)

Непосредственные результаты, абс.				Обобщающие показатели, %			
Истинно позитивные	Истинно негативные	Ошибочно позитивные	Ошибочно негативные	Чувствительность	Специфичность	Позитивная предсказывающая ценность	Негативная предсказывающая ценность
9	59	3	4	69,2	95,2	75,0	93,7

Обращают на себя внимание сравнительно высокие значения чувствительности и негативной предсказывающей ценности алгоритма.

Таким образом, разработанный прогностический алгоритм расширяет арсенал средств и повышает эффективность оценки результатов послеоперационного лечения метастатических опухолей головного мозга (риска неблагоприятного исхода), что обуславливает целесообразность его практического применения в данной категории пациентов.

Выводы

1. У пациентов с метастатическими опухолями головного мозга после нейрохирургического вмешательства с целью повышения информативности оценки текущего состояния, эффективности лечения и прогнозирования дальнейшего течения и исхода рекомендуется изучать качество жизни, связанное со здоровьем, с помощью

опросника SF-36.

2. С целью расширения арсенала доступных средств принятия решения о выборе дальнейшей лечебной тактики при метастатических опухолях головного мозга после проведенного нейрохирургического лечения рекомендуется использовать разработанные дискриминантные модели.

3. Прогнозирование риска неблагоприятного исхода и эффективности комбинированного лечения пациентов с МОГМ рекомендуется выполнять с использованием разработанного прогностического алгоритма.

Перспективы дальнейших исследований – проведение масштабного изучения факторов, определяющих эффективность послеоперационного лечения метастатических опухолей головного мозга с учетом их клинично-гистологической характеристики и качества жизни пациентов.

Литературные источники

References

1. Reshetov IV, Zaytsev AM, Filonenko EV. [Follow-up of effective combined treatment of intracerebral metastases of ovary cancer]. Russian Oncological Journal. 2012;3:39-41. Russian.

2. Smolin AV, Konev AV, Nikolayeva SN et al. [Combined treatment of non-small cell lung cancer with metastasis into brain: possibilities of target therapy]. Pharmateca. 2011;7:58-66. Russian.

3. Ahluwalia MS, Vogelbaum MV, Chao ST, Mehta MM. Brain metastasis and treatment.

F1000Prime Rep. 2014;6:114. doi: 10.12703/P6-114. PMID: 24647787. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251415/> Brain metastasis and treatment.

4. Nieder C, Marienhagen K, Dalhaug A, Aandahl G, Haukland E, Pawinski A. Impact of systemic treatment on survival after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. Med Oncol. 2014;31(4):927. doi: 10.1007/s12032-014-0927-2. PMID: 24647787.

5. Song WG, Wang YF, Wang RL, Qu YE, Zhang Z, Li GZ, Xiao Y, Fang F, Chen H. Therapeutic regimens and prognostic factors of brain metastatic cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(2):923-7. PMID: 23621262. http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp_issues
6. Pedachenko EG, Gryaznov AB [Radiosurgical treatment of big brain metastases]. *Science and practice*. 2014;1(2):87-93. Russian.
7. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, Shaw P, Beyene J, Chang EL. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):710-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.024. PMID: 25752382. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360-3016\(14\)04294-1](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360-3016(14)04294-1)
8. Shishkina LV, Pronin IN, Golanov AV. [The use of stereotactic radiosurgery on "gamma-knife" equipment in the treatment of intracerebral metastases of malignant extracranial tumors]. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni NN Burdenko*. 2010;1:35-42. Russian.
9. Gryaznov AB, Zemskova OV. [Analysis of survival and prognostic factors in radiosurgical treatment on linac of skin melanoma metastases into brain]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shuypyka*. 2014;23(1):125-139. Russian.
10. Bertolini F, Spallanzani A, Fontana A, Depenni R, Luppi G. Brain metastases: an overview. *CNS Oncol*. 2015;4(1):37-46. doi: 10.2217/cns.14.51. PMID: 25586424.
11. Zaytsev AM, Kurzhupov MI, Pikin OV, Kartoveshenko AS. [One-time surgery in lung cancer with metastatic affection of brain]. *Oncology*. 2013;5:49-52. Russian.
12. Fogarty GB, Hong A, Jacobsen KD, Reisse CH, Shivalingam B, Burmeister B, Haydu LE, Paton E, Thompson JF. Accrual to a randomised trial of adjuvant whole brain radiotherapy for treatment of melanoma brain metastases is feasible. *BMC Res Notes*. 2014;7:412. doi: 10.1186/1756-0500-7-412. PMID: 24981506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083364/>
13. Yamakawa Y, Moriguchi M, Aramaki T, Mitsuya K, Asakura K, Sawada A, Endo M, Nakasu Y. Brain metastasis from hepatocellular carcinoma: The impact of radiotherapy on control of intracranial hemorrhage. *Hepatol Res*. 2015;45(11):1071-5. doi: 10.1111/hepr.12457. PMID: 25470452.
14. Slottje DF, Kim JH, Wang L, Raper DM, Shah AH, Bregy A, Furlong M, Madhavan K, Lally BE, Komotar RJ. Adjuvant whole brain radiation following resection of brain metastases. *J Clin Neurosci*. 2013;20(6):771-5. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.026. PMID: 23632290
15. Siegel MB, Van Swearingen AE, Anders CK. Approaches for optimal drug development and clinical trial design for breast cancer brain metastasis. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(7):579, 584-5. PMID: 25144277. <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal>
16. Jandial R, Neman J, Chen MY. Therapeutic disruption of the blood brain barrier in metastasis. *Neurosurgery*. 2014;74(4):N11-2. doi: 10.1227/01.neu.0000445333.56165.a0. PMID: 24642987. <http://meta.wkhealth.com/pt/pt-core/template-journal/lwwgateway/media/landingpage.htm?issn=0148-396X&volume=74&issue=4&spage=N11>
17. Suvorova YuV, Korytova LI, Zhabina RM, Meshechkin AV. [Regional chemioinfusion and radiation therapy in patients with breast cancer metastases to brain]. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2011;3:17-19. Russian.
18. Pyatikop VA, Kotlyarevskiy YuA, Kutovoy IA. [Preoperational embolization of vessels supplying primary brain tumors]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2012;3:14-19. Russian.
19. Wald A. *Sequential analysis*. N.Y.: J. Wiley; 1947. 212 p. Wald A. *Sequential analysis*. – N.Y., 1947. – 212 p.
20. Gubler EV. *Vychislitelnye metody analiza i raspoznavaniia patologicheskikh protsessov* [Calculating methods of analysis and recognition of pathologic processes]. Leningrad: Medicina; 1978. 294 p. Russian.
21. Genkin AA. *Biologicheskie aspekty kibernetiki* [Biological aspects of cybernetics]. Moscow; 1962. P. 231-233. Russian.

Пятікоп В.А., Аль-Травнех М.А., Бурьян А.В., Гаврюшин А.Ю., Марченко А.Е., Посохов Н.Ф., Старенький В.П. Прогнозування ефективності післяопераційного лікування метастатичних пухлин головного мозку.

Реферат. З метою оптимізації прогнозування ефективності післяопераційного лікування метастатичних пухлин головного мозку проведено дослідження 176 пацієнтів. Розроблено дискримінантні моделі вибору післяопераційної тактики, прогностичний алгоритм оцінки ризику несприятливого результату після лікування. Апробація алгоритму дозволила встановити його чутливість (69,2%), специфічність (95,2%), позитивну прогностичну цінність (75,0%), негативну прогностичну цінність (93,7%).

Ключові слова: мозок, метастаз, нейрохірургія, радіотерапія, хіміотерапія, прогноз, оцінка ефективності лікування.