

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

## Список сокращений

Рак легкого – РЛ, мелкоклеточный рак легкого – МРЛ, немелкоклеточный рак легкого – НМРЛ, рак молочной железы – РМЖ, меланома кожи – МК; рак почки – РП, колоректальный рак (КРР), ультразвуковое исследование – УЗИ; компьютерная томография – КТ; магнитно-резонансная томография – МРТ; позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Метастазы в головном мозге – серьезное осложнение течения опухолевого процесса, которое отмечается у 20-40% онкологических больных. Метастатическое поражение головного мозга встречается в 5-10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС.

В США регистрируется до 170000 новых случаев метастатических опухолей мозга. В России такие данные лишь приблизительные и составляют не менее 50000 новых случаев в год.

В структуре метастатического поражения головного мозга первое место занимает рак легкого (48%), далее следуют рак молочной железы (15%), меланома (9%), рак толстой кишки (5%), рак почки (4%). Метастазы в мозг сарком, семином и других опухолей бывают реже.

По числу больных, у которых выявлены метастазы в головном мозге, рак легкого (РЛ) у мужчин и рак молочной железы (РМЖ) у женщин занимают ведущее место. Метастазы в головном мозге обнаруживаются на аутопсии у 25% больных, умерших от злокачественных новообразований. Прижизненно поражение головного мозга диагностируется примерно в 1,5-3 раза реже по сравнению с находками на вскрытии.

Обычно метастазы в мозг развиваются в течение от 6 месяцев до 2-х лет после выявления первичной опухоли и ассоциируются с прогрессированием болезни. Метастазы в мозг могут проявляться в любое время заболевания раком, чаще возникают метакхронно, но могут проявляться синхронно или даже до выявления

первичной опухоли. Внутримозговые метастазы в 10-22% могут быть первым проявлением заболевания, либо обнаруживаться во время лечения. Однако в наибольшей степени сроки их выявления зависят от биологических особенностей первичной опухоли. Так, при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) метастазы в головном мозге обнаруживаются в большинстве случаев (50-80%) в течение первого – второго года заболевания, а при раке молочной железы (РМЖ) – в более отдаленные сроки – от 3-4 до 15 лет и более. По данным некоторых исследований неблагоприятным прогностическим фактором для больных раком молочной железы, указывающим на повышенный риск метастазирования в головной мозг (до 28-43%), является гиперэкспрессия Her-2/neu в первичной опухоли, определяемая при иммуногистохимическом исследовании (Her-2/neu – ++++) или при позитивной реакции FISH.

В последние годы отмечается рост заболеваемости опухолями головного мозга. При этом увеличение частоты клинически проявляемых метастазов связано как с совершенствованием диагностики, внедрением в клиническую практику рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с увеличением продолжительности ремиссий и жизни больных посредством использования более эффективных современных программ лечения.

При мелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы чаще всего наблюдается супратенториальное расположение внутримозговых метастазов (80-93%), множественный характер поражения мозга (60-70%) и в 50-93% случаев, сочетание с другими отдаленными метастазами, чаще всего в легких (при РМЖ, КРР, РП), костях и печени.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга – это всегда IV стадия опухолевого процесса. Источником метастазов в головном мозге может стать практически любое злокачественное новообразование, у взрослых это преимущественно рак легкого, рак молочной железы, меланома, опухоли без выявленного первичного очага, рак почки, опухоли желудочно-кишечного тракта, рак тела и шейки матки, яичников и др. Следует помнить, что метастатическое поражение головного мозга встречается в 5-10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС. Поэтому всем пациентам, у которых впервые выявлено объемное образование головного мозга, нужно провести тщательное обследование, включающее рентгенографию или КТ грудной клетки, УЗИ или КТ органов брюшной полости, эндоскопическое исследование ЖКТ, так как велика вероятность, что опухоль в головном мозге является метастатической (вторичной). При необходимости возможно использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Частота поражения того или иного отдела головного мозга приблизительно соответствует интенсивности его кровоснабжения. Так, 80-85% метастазов выявляются в полушариях головного мозга, 10-15% – в мозжечке, 3-5%

– в стволе. Рак предстательной железы, опухоли матки и ЖКТ чаще метастазируют в заднюю черепную ямку. Примерно в 40-50% случаев обнаруживают одиночные (солитарные) метастазы, в 50-60% – множественные. Солитарные метастазы характерны для светлоклеточного рака почки и аденокарциномы ЖКТ, множественные – для меланомы, рака легкого и молочной железы.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**

Дебют неврологических нарушений может быть различным: опухолеподобный вариант, когда общемозговые и очаговые симптомы нарастают на протяжении нескольких дней или недель; алоплексический вариант, имитирующий инсульт, когда очаговые симптомы (афазия, гемипарез, фокальные эпилептические приступы и др.) возникают остро и, как правило, обусловлены кровоизлиянием в метастаз или окклюзией мозгового сосуда метастатическим эмболом (такое течение характерно для метастазов хорионкарциномы, меланомы, рака легкого); ремиттирующий вариант, когда общемозговые и очаговые симптомы имеют волнообразное течение, напоминающее сосудистый или воспалительный процесс.

Клиническая картина чаще обусловлена сочетанием очаговых и общемозговых симптомов и зависит от локализации метастазов в головном мозге, их размеров и степени выраженности перифокального отека. У 40-50% больных возникает головная боль, у 20% – гемипарез, у 14% – нарушения когнитивной функции и поведения, у 12% – фокальные или генерализованные судорожные приступы, у 7% – атаксия, у 16% – другие симптомы. У 3-7% пациентов наблюдается бессимптомное течение, особенно характерное для рака легкого, когда метастазы выявляют лишь при выполнении контрольного КТ или МРТ. Перифокальный отек нередко увеличивает объем мозга гораздо сильнее, чем сама метастатическая опухоль, и вместе с ней приводит к повышению внутричерепного давления, которое проявляется следующими общемозговыми симптомами: головная боль, нередко диффузная, усиливающаяся при перемене положения головы и туловища и сочетающаяся с головокружением; тошнота и рвота, которые нередко на высоте головной боли и могут быть ранним признаком метастатического поражения головного мозга; застойные диски зрительных нервов при исследовании глазного дна (на ранней стадии острой внутричерепной гипертензии этот симптом может отсутствовать). Наряду с этими тремя основными проявлениями внутричерепной гипертензии могут отмечаться сонливость, угнетенное сознание, двоение в глазах, преходящие эпизоды нарушения зрения, стойкая икота. На критическое повышение внутричерепного давления указывает триада Кушинга: увеличение систолического артериального давления, брадикардия и урежение дыхания. Внутричерепная гипертензия может привести к диффузной ишемии мозга и ущемлению или вклинению мозговой ткани в вырезку намета мозжечка (транстенториальное вклинение), в большое затылочное отверстие или под

мозговой серп. Чаще всего это и является непосредственной причиной смерти больных.

## **ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Наиболее информативным методом диагностики для выявления анатомической локализации и количества метастазов является магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, которая превосходит по разрешающей способности рентгеновскую компьютерную томографию с двойным контрастированием. МРТ позволяет более точно выявить метастатическое поражение задней черепной ямки и коры головного мозга, канцероматоз оболочек головного мозга, а КТ более чувствительно в определении острого кровоизлияния и изменений костной структуры. Показано, что КТ с контрастированием имеет информативность на 67% больше, чем КТ без контрастирования и позволяет обнаруживать метастазы в мозг, кровоизлияния, кальцинаты и отек нормальных тканей мозга, а также оценивать их изменения в динамике. Множественные метастазы в головной мозг выявляются при МРТ у 65-80% больных с поражением мозга, в то время как при КТ только у 50%. Рекомендуется также выполнение электроэнцефалографии с целью исключения судорожной активности, офтальмологический осмотр с целью исключения застойных явлений на глазном дне.

### **МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза,
- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек,
- МРТ головного мозга с контрастным усилением,
- неврологический осмотр,
- офтальмологический осмотр,
- электроэнцефалография (ЭЭГ)
- рентгенография органов грудной клетки,
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов
- скintiграфия костей скелета.

### **ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Дополнительное выполнение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ЭГДС, колоноскопии, исследование крови на опухолевые маркеры.

При невыявленном первичном очаге рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Дифференциальная диагностика при метастатическом поражении головного мозга проводится с абсцессами, первичными опухолями мозга, лимфомами ЦНС, демиелинизационными или воспалительными изменениями.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

### **ОБЗОР ЛЕЧЕНИЯ**

Лечение метастатических опухолей головного мозга – одна из наиболее сложных проблем в онкологии. В решении этой проблемы наиболее важно использование мультидисциплинарного подхода. В настоящее время в мире не существует стандартов по лечению метастатических опухолей головного мозга. Нами выделены наиболее важные факторы, влияющие на принятие решения о лечении больных с метастазами в головной мозг:

- 1) Морфология опухоли (чувствительность первичной опухоли к лекарственному лечению и лучевой терапии);
- 2) Соматическое состояние больных (включая неврологический дефицит);  
 $KS \geq 60\%$ ;  $KS \leq 60\% \geq 40\%$ ;  $KS < 40\%$
- 3) Количество метастатических узлов в головном мозге (1; 2-4; >4);
- 4) Размеры метастатических узлов в головном мозге ( $\leq 3,0$  см;  $> 3,0$  см);
- 5) Экстракраниальный опухолевый процесс (первичная опухоль, метастазы в других органах);
- 6) Контроль экстракраниального опухолевого процесса (эффект лекарственной терапии);
- 7) Операбельность метастазов в головном мозге;
- 8) Отягощающие факторы метастатического поражения головного мозга: опухоли задней черепной ямки; опухолевые узлы, вызывающие нарушения ликвородинамики; супратенториальные опухолевые узлы; опухолевые узлы с высоким риском вклинения.

Исходя из различного сочетания этих факторов, возможен выбор адекватного лечебного подхода на первом этапе, при выявлении метастазов в головной мозг у онкологических больных. В частности, возможно применение на первом этапе лечения:

- 1) Лекарственного лечения (у больных с высокой чувствительностью к противоопухолевым препаратам: больные раком молочной железы, мелкоклеточным раком легкого, раком яичников, применение таргетной терапии (ингибиторов EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого с мутациями EGFR);

- 2) лучевой терапии на весь головной мозг (у больных с множественными метастазами в головной мозг, >4 очагов, и/или с размерами опухолевых узлов >3,0 см);
- 3) стереотаксической радиохирургии (при наличии 1-4 метастатических узлов в головном мозге, при размерах узлов до 3,0 см);
- 4) хирургического лечения (при солитарных метастазах в головной мозг; или единичных метастазах в головной мозг, в случае контроля экстракраниальных проявлений опухолевого процесса, а также у больных с выраженным неврологическим дефицитом, по витальным показаниям).

Так, эффективность оперативного вмешательства в сочетании с облучением всего головного мозга сравнивалась с эффективностью только облучения всего головного мозга в двух рандомизированных проспективных исследованиях. При этом были выявлены существенные различия в выживаемости больных с единичными метастатическими опухолями головного мозга, к которым можно было выполнить хирургический доступ. Тем не менее, примерно половина участвующих в исследовании пациентов имела противопоказания к оперативному лечению вследствие невозможности осуществления доступа к опухоли, наличия системного опухолевого процесса или других факторов. Таким пациентам, а также больным с множественными метастазами головного мозга следует рекомендовать стереотаксическое радиохирургическое лечение или облучение всего головного мозга. Облучение всего головного мозга, назначенное после полной резекции единичного метастатического очага, снижает риск возникновения рецидива в головном мозге, однако не влияет на выживаемость. Стереотаксическая радиохирургия может быть использована в качестве первичного метода лечения пациентов только при наличии одного или двух метастатических очагов в головном мозге (небольших по размеру и глубоко расположенных) или при рецидиве заболевания. Показатели выживаемости при использовании данного метода аналогичны таковым при хирургической резекции. Рандомизированные исследования, в ходе которых эффективность стереотаксического радиохирургического метода лечения сравнивалась бы с эффективностью традиционной резекции, не проводились. Однако было проведено многоцентровое ретроспективное исследование, в ходе которого оценивалась эффективность лечения единичных метастазов с помощью стереотаксической радиохирургии (данное исследование позволяет произвести наиболее полную оценку эффективности стереотаксической радиохирургии и сравнить ее с эффективностью традиционной резекции). В ходе данного исследования было установлено, что показатели медианы общей выживаемости и функционально независимого показателя выживаемости у больных после стереотаксического радиохирургического лечения составили 56 недель и 44 недели, соответственно. Данные результаты свидетельствуют в пользу того, что эффективность стереотаксического радиохирургического лечения, по крайней мере, не уступает эффективности традиционной резекции или даже

превышает ее. Химиотерапия редко используется в качестве основного метода лечения метастатических опухолей головного мозга. Для многих опухолей, метастазирующих в головной мозг (немелкоклеточный рак легкого, первичные опухоли неустановленного генеза, меланома), не характерна высокая чувствительность к химиотерапевтическим препаратам. Кроме того, пациентам с данными опухолями зачастую уже может быть проведена лекарственная терапия с применением потенциально эффективных препаратов. Однако, при ранее нелеченых метастазах в головном мозге, развившихся при меланоме, эффективным препаратом может оказаться темозоломид. Эффективность темозоломида, назначаемого длительными курсами в сочетании с талидомидом, была изучена в ходе исследований на пациентах с метастатическими опухолями головного мозга.

## **АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ**

Пациентам с единичными или множественными метастатическими опухолями головного мозга без признаков рецидива в области локализации первичной опухоли следует провести тщательное системное обследование, при этом следует выполнить рентгенографию или КТ грудной клетки, КТ брюшной полости и полости таза, а также другие исследования при наличии показаний. В том случае, если у пациента имеются 2-3 метастатических образования, а первичная опухоль не найдена, возможно использование ПЭТ. При отсутствии легко доступной для биопсии опухоли в целях постановки диагноза выполняется стереотаксическая или открытая биопсия. Хирургическую резекцию можно выполнить только в том случае, если имеется возможность осуществления доступа к опухоли при ограниченном системном процессе; в данном случае необходимо следовать принципу максимально возможной безопасной резекции. Пациентов с диссеминированным системным опухолевым процессом следует лечить с помощью облучения всего головного мозга, при этом хирургический метод лечения является второстепенным. Однако его можно использовать в целях снижения выраженности масс-эффекта. Принципы лечения солидных метастатических опухолей головного мозга при системных вторичных лимфомах ЦНС не разработаны, однако возможно назначение системной терапии, облучения всего головного мозга или применение фокальной лучевой терапии.

Агрессивная тактика лечения показана при единичных метастатических очагах, возникших на фоне системного опухолевого процесса, а также при возможности проведения системного лечения. При наличии резектабельных образований методами лечения являются: (1) оперативное лечение с последующим облучением всего головного мозга (уровень доказательности I при I метастатическом очаге), (2) стереотаксическая радиохирургия с последующим облучением всего

головного мозга (уровень доказательности I при I метастатическом очаге), (3) стереотаксическая радиохирургия без каких-либо дополнительных методов лечения (уровень доказательности 2B). При нерезектабельных образованиях показано облучение всего головного мозга и/или радиохирургическое лечение. Выбор метода лечения зависит от размера опухоли, выраженности симптомов и опыта специалистов лечебного учреждения. Радикальность оперативного вмешательства зависит от возможности осуществления доступа к опухоли и общего состояния больного. Например, стереотаксический радиохирургический метод можно использовать только при выявлении небольшого количества мелких (< 3 см), глубоко расположенных, бессимптомных опухолей, а традиционное оперативное лечение показано при более крупных опухолях, сопровождающихся определенной симптоматикой. Целью оперативного вмешательства должно являться полное макроскопическое удаление опухоли, так как по данным исследований такой объем лечения положительным образом влияет на выживаемость больных.

Необходимость проведения облучения всего головного мозга после резекции одиночных метастатических очагов в головном мозге ранее являлась спорной. Однако команда ученых под руководством Patchell доказала целесообразность применения данного метода (1998 г.). В ходе исследования, проведенного Patchell, пациенты были рандомизированы на резекцию или на резекцию с последующим облучением всего головного мозга (50,4 Гр за 28 сеансов). Хотя при использовании метода облучения всего головного мозга в сочетании с оперативным лечением частота возникновения рецидивов в любой области головного мозга снизилась с 70% до 18% ( $P < 0,01$ ), показатель выживаемости не изменился и был одинаковым в обеих группах пациентов. Облучение всего головного мозга, используемое после оперативного или стереотаксического радиохирургического лечения единичных или множественных опухолей в качестве метода профилактики появления новых опухолевых очагов, по всей видимости, является менее эффективным при радиоустойчивых опухолях (меланома, почечноклеточный рак, саркома), чем при аденокарциномах легких или головного мозга. Лечение пациентов с прогрессирующим экстракраниальным заболеванием и предполагаемой продолжительностью жизни не более 3 месяцев должно заключаться в проведении облучения всего головного мозга без оперативного вмешательства. В ходе рандомизированного исследования было установлено, что выживаемость в группе пациентов, которым при активном системном опухолевом процессе была выполнена резекция единичного метастатического очага с последующим облучением всего головного мозга, не превышала выживаемость в группе больных, которым было проведено только облучение всего головного мозга.

MPT пациентам с метастазами следует выполнять каждые 3 месяца в течение 1-го года, а затем 1 раз в 6-12 месяцев. Во время лечения радиологические признаки рецидива заболевания могут отсутствовать. При подозрении на рецидив

следует выполнить биопсию предполагаемой опухоли. При рецидиве заболевания схема лечения больного будет зависеть от того, какое лечение проводилась ранее. При рецидиве заболевания с поражением ЦНС следует установить вариант течения заболевания (локальный или системный), так как это также повлияет на тактику ведения больного. К методам лечения прооперированных ранее пациентов с рецидивом заболевания могут относиться: (1) оперативное лечение, (2) стереотаксическая радиохирургия, (3) облучение всего головного мозга или (4) химиотерапия. Если пациент с локальным рецидивом ранее прошел курс облучения всего головного мозга, то повторно данный метод лечения использовать не рекомендуется. Однако можно применить другие вышеуказанные методы лечения.

Если стереотаксическое радиохирургическое лечение у пациента с рецидивом проводилось более 6 месяцев назад и сопровождалось хорошим эффектом, то оно может быть проведено повторно. Однако с помощью методов визуализации следует убедиться, что у больного имеется активная опухоль, а не лучевой некроз. Тактика лечения больных с рецидивом, характеризующимся отдаленным метастазированием опухоли в головной мозг, зависит от количества метастатических очагов (1-3 очага или более 3 очагов (также считается ограниченным процессом)). Облучение всего головного мозга (общая доза 30-45 Гр, доза за сеанс – 1,8-3,0 Гр в зависимости от общего состояния больного) следует назначать в том случае, если данная методика не использовалась ранее. Системную химиотерапию следует проводить в том случае, если при множественных метастазах опухолевый процесс не удастся контролировать с помощью оперативного лечения и радиохирургических методов.

При ограниченном выборе методов лечения пациента с прогрессирующим системным онкологическим процессом и поражением ЦНС рекомендуется выполнять облучение всего головного мозга (1,8-3,0 Гр за сеанс) (у больного должна отсутствовать лучевая терапия в анамнезе). При появлении масс-эффекта рекомендуется оперативное лечение. Повторный курс лучевой терапии можно назначать только в том случае, если предшествующий курс лучевой терапии (облучение всего головного мозга) сопровождался положительным эффектом. Также возможно назначение наилучшей поддерживающей терапии.

## **АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ**

Пациентам с множественными метастазами (>3) следует назначать облучение всего головного мозга (30-45 Гр, 1,8-3,0 Гр за сеанс), с последующим стереотаксическим радиохирургическим лечением или без него (зависит от числа метастатических очагов). В том случае, если у больного отмечается неудовлетворительный неврологический статус, возможно назначение ускоренного курса лучевой терапии (общая

доза облучения 20 Гр за 5 сеансов). Паллиативное оперативное лечение показано в том случае, если имеются жизнеугрожающие состояния, возникшие вследствие масс-эффекта, кровотечения или гидроцефалии. Иногда возникают ситуации, когда оперативное лечение также является необходимым (например, когда одно из образований определяет клиническую картину и способ ведения больного или когда вследствие перитуморального отека и/или лучевого некроза пациенту постоянно приходится назначать стероидные препараты).

После окончания лечения с помощью облучения всего головного мозга каждые 3 месяца в течение 1-го года больным следует проводить МРТ с контрастированием. При выявлении рецидива следует назначить адекватное лечение, которое будет зависеть от (1) варианта течения заболевания (прогрессирующее системное заболевание или системное заболевание со стабильным течением), (2) возможности назначения должного лечения (ограниченные ресурсы или широкий выбор с возможностью использования должных методов лечения). При прогрессирующем системном заболевании методами лечения являются назначение наилучшей поддерживающей терапии или повторного курса лучевой терапии. При стабильном течении системного заболевания возможно оперативное лечение, проведение повторного курса лучевой терапии или назначение химиотерапии. Выбор химиотерапевтического препарата зависит от типа первичной опухоли.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Выбор схемы лекарственного лечения пациента с метастатическим опухолевым процессом в головном мозге зависит, в первую очередь, от морфологии первичной опухоли и ее биологических характеристик. В случае выполнения по показаниям хирургической операции по удалению опухоли головного мозга необходимо дополнительное исследование морфологии и биологических характеристик удаленного метастаза.

### РАК ЛЕГКОГО

**При мелкоклеточном раке легкого можно использовать следующие режимы химиотерапии:**

- 1) Иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + Цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 3 недели
- 2) Топотекан – 4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 8 и 15 дни, каждые 4 недели (у ранее получавших химиотерапию больных)
- 3) Схема EP: Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1,2,3 дни + Цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (в сочетании с лучевой терапией на область головного мозга)

**При аденокарциноме легкого (без мутации 18-21 экзонов EGFR, без транслокации ALK) можно использовать следующие режимы химиотерапии:**

- 1) Паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + Карбоплатин – по AUC=6 внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге возможно проведение химиотерапии в сочетании с препаратом бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно в 1 день, каждые 3 недели)
- 2) Пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + Цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 3 недели
- 3) Пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 3 недели.

**При плоскоклеточном раке легкого можно использовать режим химиотерапии:**

Гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 8 дни + Цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 8 дни, каждые 3-4 недели

**При аденокарциноме легкого (с мутацией 18-21 экзонов EGFR) можно использовать следующие режимы лекарственной терапии:**

Гефитиниб – 250 мг в сутки внутрь, ежедневно

Эрлотиниб – 150 мг в сутки внутрь, ежедневно

**При аденокарциноме легкого (с транслокацией ALK) можно использовать следующий режим лекарственной терапии:**

Кризотиниб – 250 мг в сутки внутрь, ежедневно

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**При раке молочной железы с метастазами в головном мозге возможно использование следующих режимов химиотерапии:**

- 1) схема FAC – Циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + 5-Фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день
- 2) схема CMF: Циклофосфан – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутримышечно – 1-14-й дни + метотрексат – 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + 5-Фторурацил – 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни
- 3) схема AC: Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + Циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 3 недели
- 4) Капецитабин – 2000 мг мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели (в том числе, в сочетании с лучевой терапией)
- 5) Гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 8 дни + Цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 8 дни, каждые 3-4 недели

**При раке молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu (Her-2/neu+++ при иммуногистохимическом исследовании, или при FISH+) можно использовать следующую тактику лечения (21, 22, 37, 48):**

- 1) Капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели + Лапатиниб – 1250 мг/сутки внутрь, постоянно
- 2) Капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели + лапатиниб – 750-1000 мг/сутки внутрь, постоянно + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели\*
- 3) Трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели\* (в том числе, в тех случаях, если больной ранее уже получал Трастузумаб) + химиотерапия с включением таксанов (у ранее нелеченых), или смена режима химиотерапии (если пациент ранее уже получал лечение) + локальный контроль опухолевого процесса (лучевая терапия на весь головной мозг, или радиохирургическое лечение).

\* – при первом введении доза Трастузумаба – 8 мг/кг

## МЕЛАНОМА

**У больных меланомой с метастазами в головном мозге возможно использование следующих схем лекарственной терапии:**

- 1) Темозоломид – 150-200 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-5 дни, каждые 4 недели
- 2) Фотемустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1,8 и 15 дни (индукционный курс). Далее – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 4 недели
- 3) Ломустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 день, каждые 6 недель
- 4) Темозоломид – 150 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-5 дни + Цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно 1-5 дни, каждые 4 недели
- 5) Ипилимумаб – 3 мг/кг внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (курс лечения – 4 введения)

**У больных меланомой с мутацией V600E и V600K B-raf возможно применение следующей схемы лечения:**

Вемурафениб – 960 мг x 2 раза в сутки, внутрь, ежедневно

## РАК ПОЧКИ

Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, в отношении их концентрации в ЦНС при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований, можно сделать заключение, что пока еще ни один из таргетных препаратов (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб,

темсиролимус, эверолимус, бевацизумаб) не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизаций) лечения метастазов в головном мозге. Наибольшие данные по эффективности лечения имеются по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

- 1) Сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь, ежедневно 1-28 дней, интервал между циклами – 2 недели
- 2) Сорафениб – 800 мг/сутки, ежедневно
- 3) Пазопаниб – 800 мг/сутки, ежедневно
- 4) Темсиролимус – 25 мг внутривенно, 1 раз в неделю
- 5) Бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно, 1 раз в 2 недели (в сочетании с интерферонами)
- 6) Эверолимус – 10 мг/сутки внутрь, ежедневно
- 7) Акситиниб – 10 мг/сутки внутрь, ежедневно

## КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных колоректальным раком с метастазами в головном мозге. Нет данных международных исследований по эффективности лекарственного лечения, включая использование моноклональных антител, у больных колоректальным раком с метастазами в головном мозге. Исходя из результатов собственных исследований, можно предложить использование стандартных режимов в лечении данной категории пациентов. Возможно использование режимов лечения с включением капецитабина (XelOx), иринотекана (Folflri) и др. При наличии мутации K-ras возможно использование бевацизумаба (при отсутствии рентгенологических признаков кровоизлияния в ЦНС). При отсутствии мутации K-ras возможно использование как бевацизумаба, так и ингибиторов EGFR (цетуксимаб или панитумумаб). Ингибиторы EGFR предпочтительнее использовать в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами.

### Химиотерапия:

- 1) Капецитабин – 2500 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели
- 2) Схема XelOx: Капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни + Оксалиплатин – 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, каждые 3 недели
- 3) Схема Folflri: Иринотекан – 180 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день + Лейковорин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (инфузия – 2 часа) в 1 день + 5-Фторурацил –

- 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 день + 5-Фторурацил – 2400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (инфузия – 46 часов). Курсы химиотерапии – каждые 2 недели
- 4) Ралтитрексед – 3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1 раз в 3 недели

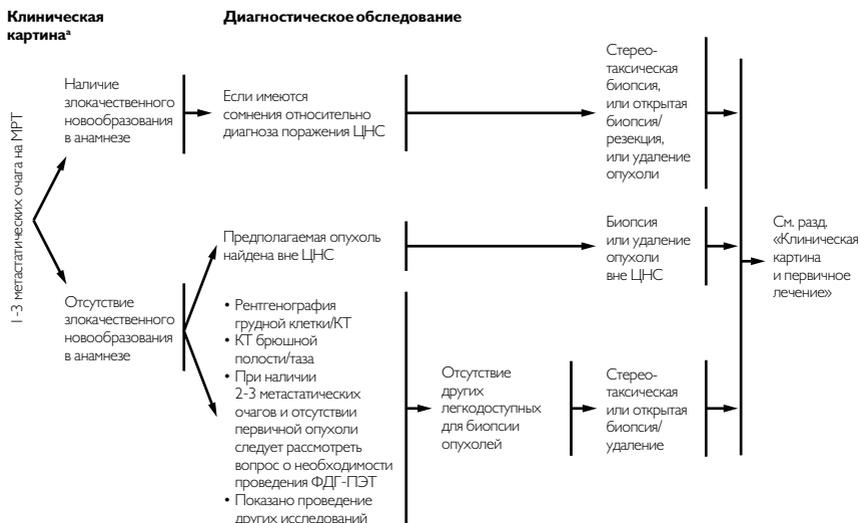
**Таргетная терапия:**

- 1) Цетуксимаб – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (1-я инфузия), далее – еженедельно в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>
- 2) Панитумумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели
- 3) Бевацизумаб – 7,5 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели, или 5 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Оценка эффективности лечения проводится на основании неврологического осмотра, данных КТ и МРТ головного мозга. Основными показателями являются частота полных и частичных ответов метастазов в головном мозге, контроль системного заболевания, время до прогрессирования заболевания, общая выживаемость (медиана общей выживаемости, одногодичная выживаемость), функциональное состояние больных.

**ОГРАНИЧЕННЫЕ (1–3) МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ**



## ОГРАНИЧЕННЫЕ (1–3) МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

### Клиническая картина

### Первичное лечение



Возможно проведение оперативного вмешательства для купирования масс-эффекта.

Решение о проведении резекции опухоли может быть принято при необходимости установления гистологического диагноза, а также может определяться размерами, локализацией опухоли и опытом сотрудников лечебного учреждения. Например, небольшие (< 2 см), глубоко расположенные опухоли, не приводящие к развитию каких-либо симптомов, можно лечить методом стереотаксической радиохирургии, а крупные (> 2 см) опухоли, приводящие к развитию определенной симптоматики, предпочтительнее лечить с помощью хирургических методов.

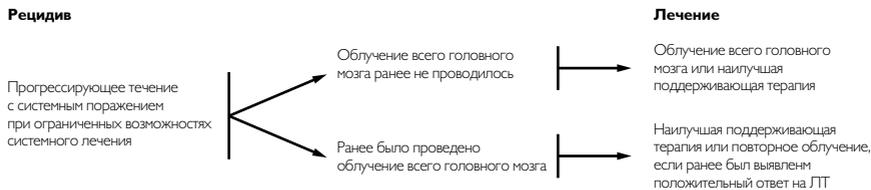
Определенной группе пациентов можно назначить ХТ (например, больным с бессимптомным течением метастатического процесса в головном мозге (при небольших метастазах), которым ранее не проводилась ХТ). Лечение проводится в соответствии со схемами, используемыми для терапии первичных опухолей.

## ОГРАНИЧЕННЫЕ (1–3) МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ



Если при предыдущем лечении пациента с помощью стереотаксического радиохиргического метода был отмечен хороший ответ на лечение (эффект сохранился > 6 мес), в случае наличия признаков активной опухоли и отсутствия некроза при использовании методов визуализации следует провести повторное лечение с помощью стереотаксического радиохиргического метода.

## ОГРАНИЧЕННЫЕ (1–3) МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ



## МНОЖЕСТВЕННЫЕ (> 3) МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ



Следует применять междисциплинарный подход к планированию лечения, особенно в том случае, если патология диагностирована.

В качестве диагностических методов могут быть использованы такие методы нейровизуализации, как МРТ, диффузная МРТ, или ПЭТ.

Возможно проведение оперативного вмешательства для купирования масс-эффекта.

Стереотаксический радиохирургический метод лечения может рассматриваться в некоторых случаях (например, при небольшом числе (2-4) метастатических очагов).