

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Цитирование:** Насхлеташвили Д. Р., Абсалимова О. В., Алешин В. А., Банов С. М., Бекашев А. Х., Белов Д. М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 80–98.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-80-98

**Ключевые слова:** метастатические опухоли головного мозга, химиотерапия, церебральные метастазы, таргетная терапия.

Частота метастатического поражения головного мозга неуклонно растет. По самым скромным оценкам, у 8-10% больных злокачественными опухолями развиваются симптомные метастазы в головном мозге. По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет от 8 до 10% от всех случаев онкологических заболеваний. При этом частота метастатического поражения головного мозга такова: при раке легкого – 19,9%, меланоме – 6,5%, раке почки – 6,5%, раке молочной железы – 5,1% и 1,8% в случае колоректального рака.

Подавляющее большинство МГМ обусловлено гематогенным распространением опухолевых клеток из первичного очага. В головном мозге метастазы локализуются преимущественно на границе между серым и белым веществом, а также на стыке бассейнов средней мозговой и задней мозговой артерий.

Среди злокачественных опухолей наиболее высокий метастатический потенциал имеют меланома и мелкоклеточный рак легкого, где метастазы в головной мозг развиваются ко 2-му году наблюдения у 50-80% пациентов с диссеминированным процессом. При этом метастазы меланомы имеют наихудший прогноз опухолевого контроля и выживаемости.

По данным аутопсии установлено, что у 25-40% онкологических пациентов имеются не диагностированные при жизни МГМ. Метастатическое поражение головного мозга проявляется в виде солитарного очага приблизительно у 37-50% пациентов, а у 50-63% пациентов метастазы имеют множественный характер и могут локализоваться в различных анатомических образованиях мозга: в паренхиме, в твердой или в мягкой мозговой оболочках, в субарахноидальном пространстве и желудочках мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80-85%, метастазы в мозжечке – 10-15%, в стволе мозга – 3-5%, в мозговых оболочках – 1-2%. Такое распределение, вероятно, зависит от кровоснабжения мозга.

В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов.

## ДИАГНОСТИКА И НАБЛЮДЕНИЕ

Обязательный объем обследования (1-й уровень рекомендаций):

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

При выявлении первичного экстракраниального очага:

- КТ, МРТ зоны первичного очага – желательный объем обследований (2-й уровень рекомендаций).

При невыявленном первичном очаге (2-й уровень рекомендаций):

- КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (обязательный объем обследований), или МР-диффузия всего тела, или ПЭТ всего тела (желательный объем обследований);
- колоноскопия, гастроскопия – обязательный объем обследований;
- исследование крови на опухолевые маркеры – желательный объем обследований.

Диагноз подтверждается при МРТ, причем стандартом для визуализации метастазов в головной мозг является исследование только с контрастным усилением препаратами гадолиния (обязательный объем обследования).

Компьютерную томографию необходимо выполнять при поражении костных структур, в том числе для последующих 3D-планирований стереолитографических моделей при обширных очагах.

Выполнение КТ с контрастным усилением (обязательный объем обследований) при поиске интракраниальных метастазов целесообразно проводить только в случаях отсутствия возможности проведения МРТ.

## **Дифференциальная диагностика остаточной опухоли и постлучевых некрозов**

Постлучевое поражение вещества головного мозга сопровождается повреждением ГЭБ, васкулитами и микрокровоизлияниями. Данные изменения приводят к активному накоплению контрастного препарата при МР-исследовании в режиме T1, что приводит к манифестации изменений, идентичной манифестации опухолевого процесса.

Для проведения дифференциальной диагностики постлучевых изменений и остаточной метастатической опухоли применяются:

- КТ-перфузия (желательный объем обследований) позволяет выявить активно функционирующие сосудистые структуры новообразований, что свидетельствует об их жизнеспособности. В связи с тем, что лучевое воздействие на сосуды опухоли имеет пролонгированный характер, применение КТ-перфузии необходимо проводить не ранее, чем через один месяц после лечения. Желательно иметь данные КТ-перфузии до лечения.
- ПЭТ с 11С-метиоином, 18F-тирозином и 18F-холином (желательный объем обследований) имеет ряд особенностей. Все препараты обладают высокой специфичностью к выявлению даже незначительных остаточных фрагментов опухоли. Динамическое снижение активности накопления данных РФП относительно вещества головного мозга свидетельствует о лечебном патоморфозе в метастатической опухолевой ткани. Преимуществом препаратов на изотопе [18F] является его более длинный период полураспада, что позволяет их использовать в динамическом или многоэтапном сканировании. Такое последовательное сканирование дает дополнительную информацию о метаболических изменениях в опухоли.
- Применение 18F-фтордезоксиглюкозы (желательный объем обследований) целесообразно только при наличии крупных очагов с большим солидным компонентом.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВСЕГО ТЕЛА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Информация о диссеминации онкологического процесса по организму в целом является ключевой при выборе тактики лечения. В данном случае пациентов можно разделить на две группы: пациенты, у которых первичная манифестация заболевания проявилась в виде поражения головного мозга, и пациенты, у которых метастазирование произошло уже после или на фоне лечения злокачественной опухоли экстракраниальной локализации. Золотым стандартом исследования «всего тела» сегодня является ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (желательный объем обследования), однако из-за высокой стоимости и низкой распространенности этого метода его нельзя отнести к скрининговому.

Некоторой альтернативой ПЭТ при исследовании всего тела является ДВИ (желательный объем обследования). Методика ДВИ всего тела, несмотря на низкую специфичность, обладает хорошей чувствительностью к определению патологических очагов. Данную методику целесообразно применять в группе пациентов с первичным проявлением заболевания в головном мозге как продолжение сканирования мозга. При выявлении подозрительных на опухолевое поражение очагов ДВИ всего тела можно дополнить прицельным МР-сканированием конкретного органа (желательный объем обследования).

### Факторы прогноза

Общая выживаемость больных с МГМ и планирование лечения зависят от: клинических факторов (возраст пациента, индекс Карновского, неврологический дефицит), клинических и биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (число, суммарный объем МГМ и их локализация в мозге), наличия масс-эффекта и активности экстракраниальной болезни. Указанные факторы стали основой для создания функциональных шкал прогноза общей выживаемости больных с МГМ, что во многом определяет объем лечебных мероприятий.

В настоящее время предпочтительной шкалой для оценки прогноза общей выживаемости больных с МГМ является рекурсивный парциальный анализ (RPA), основанный на мультицентровом анализе 4259 пациентов с МГМ. RPA-шкала основана только на статистически значимых прогностических факторах общей выживаемости пациентов с МГМ (табл. 1).

**Таблица 1. Факторы общей выживаемости пациентов с МГМ.**

Класс	Рекурсивный парциальный анализ (RPA)	Медиана общей выживаемости (мес.)
I класс	Индекс Карновского $\geq 80$ Возраст $\leq 65$ лет Контроль экстракраниальных метастазов/наличие не более I экстракраниального метастаза	7,1
II класс	Все пациенты, не подпадающие под I или II класс	4,2
III класс	Индекс Карновского $\leq 70$	2,3

## ЛЕЧЕНИЕ

### Хирургическая резекция

Хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ) является стандартом лечения одиночных операбельных метастазов в головном мозге.

В случае множественных МГМ роль хирургии ограничена получением биопсии или устранением симптомов масс-эффекта, вызванных большими МГМ. Однако имеются отдельные ретроспективные данные, показывающие преимущества общей

выживаемости после хирургической резекции опухоли для отдельных пациентов с хорошим прогнозом и ограниченным (2–3) метастатическим поражением.

### **Стереотаксическая радиохирургия**

С развитием стереотаксической радиохирургии (в дальнейшем – РХ) появился минимально инвазивный метод лечения МГМ. Пациенты, получившие РХ, избегают риска послеоперационных осложнений, связанных с хирургической операцией. В случае соблюдения соотношений доза/объем, согласно данным RTOG 90-05, поздние побочные эффекты, такие как отек и некроз, после РХ являются редкими.

### **Облучение всего головного мозга**

Длительное время ОВГМ было основным методом лечения МГМ. В современную эпоху ОВГМ по-прежнему имеет эффективность в определенных клинических ситуациях (когда проведение хирургической резекции или радиохирургии не представляется возможным или когда ОВГМ применяется как компонент комбинированного лечения при множественных МГМ).

Комбинированное лечение (ОВГМ и хирургическая резекция или РХ) в сравнении с проведением ОВГМ в самостоятельном варианте приводит к улучшению клинических результатов лечения в группе пациентов с хорошим прогнозом и одиночным МГМ. Тем не менее, для пациентов с нерезектабельными МГМ, множественными МГМ или пациентов с плохим прогнозом проведение ОВГМ является методом выбора как самостоятельного метода лечения, так и в составе комбинированного лечения.

## **ДОЗЫ И РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МГМ**

### **Облучение всего головного мозга**

Имеются данные (I-й класс данных, I-й уровень рекомендаций), свидетельствующие о том, что изменение графика дозирования и фракционирования ОВГМ не приводит к существенным различиям в медиане общей выживаемости, локального контроля или частоте нейрокогнитивных изменений после лечения в сравнении со «стандартным» режимом фракционирования ОВГМ: СОД 30 Гр, РОД 3 Гр (10 фракций) или СОД 37,5, РОД 2,5 (15 фракций).

Увеличение РОД при ОВГМ до более 3 Гр приводит к увеличению частоты нейрокогнитивных расстройств.

Имеются крайне ограниченные данные и отсутствуют доказательства любого уровня, чтобы рекомендовать изменение режима дозирования и фракционирования ОВГМ в зависимости от гистологической структуры опухоли.

### **Радиохирургическое лечение**

Радиохирургия – подведение высокой дозы ионизирующей радиации к очагу за одну фракцию с минимальным объемом облучения нормальных тканей. Показанием к применению радиохирургии является наличие МГМ с максимальным диаметром менее 3 см без клинических проявлений масс-эффекта.

Техника, необходимая для проведения радиохирургии:

- аппарат «Гамма-нож»;
- аппарат «Кибернож»;
- линейный ускоритель с микро-многолепестковым коллиматором.

Согласно данным RTOG 90-05, предельно допустимыми дозами ионизирующей радиации при проведении радиохирургического лечения МГМ являются:

- 15 Гр для МГМ с максимальным диаметром 3-3,5 см (1-й уровень рекомендаций);
- 18 Гр для МГМ с максимальным диаметром 2-3 см (1-й уровень рекомендаций);
- 24 Гр для МГМ с максимальным диаметром до 2 см (1-й уровень рекомендаций).

Доза ионизирующей радиации для каждого очага нормируется таким образом, чтобы объем нормальной ткани мозга, облученный дозой выше 12 Гр, не превышал 10 см<sup>3</sup>.

### **Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования**

Стереотаксическая лучевая терапия – подведение высокой дозы радиации с использованием стереотаксической навигации за ограниченное число фракций (чаще всего – 3-7 фракций). Показанием к проведению стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования является наличие неоперабельных МГМ более 3 см в диаметре.

Наиболее часто применяемые режимы: СОД = 24 Гр за 3 фракции, 30-35 Гр за 5 фракций и 35 Гр за 7 фракций (2-й уровень рекомендаций).

### **Комбинированное лечение пациентов с ограниченным ( $\leq 3$ ) метастатическим поражением головного мозга**

**Группа пациентов с хорошим прогнозом** (индекс Карновского  $\geq 80$ , RPA 1-2, ECOG 0-1, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов/контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения).

- ОВГМ в самостоятельном варианте лечения в сравнении с ОВГМ и хирургической резекцией у пациентов с впервые выявленными операбельными одиночными МГМ:
  - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (хирургическая

- резекция и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (1-й класс данных, 1-й уровень рекомендаций);
- рекомендуется применение комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в случае одиночных операбельных метастазов у пациентов с хорошим прогнозом (1-й уровень рекомендаций);
  - не имеется достаточно данных, чтобы рекомендовать эту опцию для пациентов с плохим прогнозом (Индекс Карновского < 70, ECOG 2-3), распространенной экстракраниальной болезнью и множественным метастатическим поражением головного мозга (не рекомендуется).
- ОВГМ и хирургическая резекция в сравнении с хирургической резекцией у пациентов с впервые выявленными резектабельными одиночными МГМ:
    - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в сравнении с группой применения хирургической резекции в самостоятельном варианте лечения (1-й уровень рекомендаций);
    - рекомендуется применение комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в случае одиночных операбельных метастазов у пациентов с хорошим прогнозом (1-й уровень рекомендаций).
  - Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с ОВГМ у пациентов с впервые выявленными операбельными одиночными МГМ с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
    - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (1-й уровень рекомендаций).
  - Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с хирургической резекцией и ОВГМ у пациентов с впервые выявленными операбельными одиночными МГМ с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
    - как хирургическая резекция и ОВГМ, так и радиохирургия в комбинации с ОВГМ представляют собой эффективные лечебные опции, обеспечивающие равноценные показатели выживаемости при сравнительно одинаковой частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов.
  - Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с ОВГМ у пациентов с впервые выявленными 1-3 метастазами в головном мозге с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
    - имеется преимущество в общей выживаемости, частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов (2-й уровень рекомендаций) в группе комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (3-й уровень рекомендаций).

- Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с радиохирургией у пациентов с впервые выявленными 1-3 метастазами в головном мозге с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
  - радиохирургия в самостоятельном варианте лечения обеспечивает эквивалентные показатели выживаемости в сравнении с комбинированным лечением (радиохирургия и ОВГМ);
  - существуют противоречивые данные (1-го, 2-го класса) в отношении риска дистантных метастазов в случае применения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения;
  - проведение радиохирургии в самостоятельном варианте возможно при условии регулярного тщательного наблюдения (МРТ с контрастным усилением с шагом сканирования 2-3 мм каждые 3 месяца) с целью раннего выявления локальных рецидивов и дистантных метастазов с последующим проведением повторной радиохирургии (2-й уровень рекомендаций).

**Группа пациентов с плохим прогнозом** (индекс Карновского  $\leq 70$ , ECOG 2-3, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения).

Существуют отдельные данные 2-го, 3-го класса, показывающие преимущество применения ОВГМ в сравнении с поддерживающей терапией (рекомендация), и данные 3-го класса, показывающие преимущества проведения ОВГМ и радиохирургии у отдельных групп больных (3-й уровень рекомендаций).

### **Комбинированное лечение пациентов с множественным ( $\geq 4$ ) метастатическим поражением головного мозга**

**Группа пациентов с хорошим прогнозом** (индекс Карновского  $\geq 80$ , ECOG 0-1, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов и контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения).

- Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с ОВГМ с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
  - имеется преимущество в частоте локальных рецидивов и дистантных метастазов в группе комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (2-й уровень рекомендаций).
- Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с радиохирургией с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:
  - имеются данные (2-го, 3-го класса), показывающие, что радиохирургия в самостоятельном варианте лечения обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости в сравнении с комбинацией «радиохирургия и ОВГМ» (3-й уровень рекомендаций);



- проведение радиохирургии в самостоятельном варианте возможно при условии регулярного тщательного наблюдения с целью раннего выявления локальных рецидивов и дистантных метастазов с последующим проведением повторной радиохирургии (3-й уровень рекомендаций).

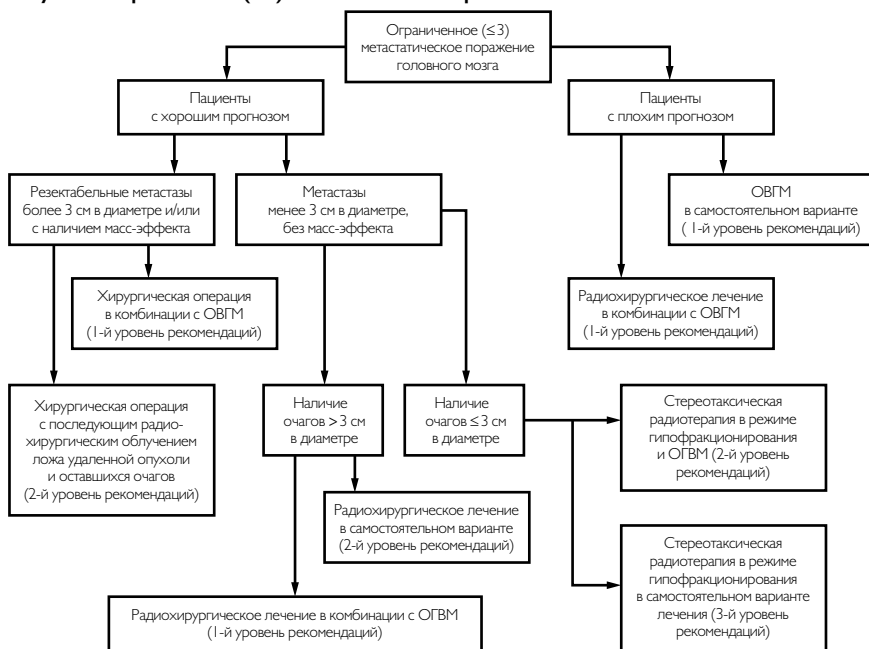
**Группа пациентов с плохим прогнозом** (индекс Карновского  $\leq 70$ , ECOG 2-3, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения).

Существуют отдельные исследования (2-й, 3-й класс данных), показывающие преимущество применения ОВГМ в сравнении с поддерживающей терапией (3-й уровень рекомендаций).

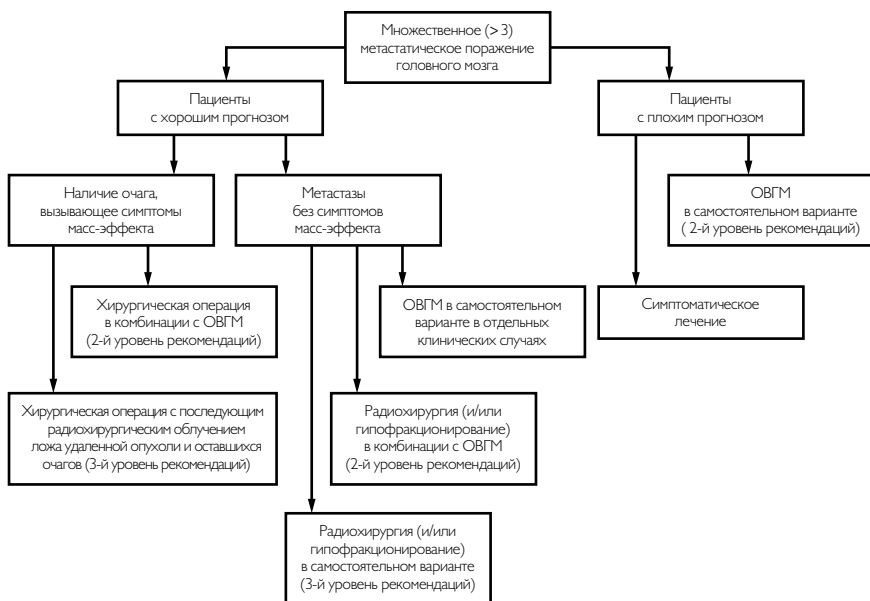
## Лучевая терапия

Алгоритм лучевой терапии больных с МГМ представлен ниже (рис. 1, 2).

**Рисунок 1. Ограниченное ( $\leq 3$ ) метастатическое поражение головного мозга.**



**Рисунок 2. Множественное ( $\geq 4$ ) метастатическое поражение головного мозга.**



### ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МГМ

- Целью лечения МГМ является предотвращение смерти пациента от интракраниальной прогрессии заболевания, снижение неврологической симптоматики или предупреждение ее возникновения при сохранении максимально возможных продолжительности и качества жизни пациента.
- Лечение МГМ является важным компонентом комплексного лечения пациентов с онкологическим заболеванием, обеспечивающим более высокую продолжительность жизни.
- Стандарты лечения должны выбираться исходя из лучшего прогноза для данного пациента и основываться на доказанных в проспективных, рандомизированных или когортных исследованиях данных. Стандарты должны регулярно пересматриваться с учетом появления результатов новых исследований.
- Существующий набор методов терапии МГМ в значительном числе случаев позволяет избежать смерти, вызванной интракраниальной прогрессией, сохранить качество жизни и – у отдельных категорий пациентов – увеличить время общей выживаемости.
- При этом наибольшую значимость имеют методы локального лечения – хирургическая операция, стереотаксическая радиотерапия (СРТ): гипофракционирование (ГФ) и радиохирургия (РХ). Важным свойством СРТ является возможность

многократного повторного применения как для контроля локальных рецидивов, так и для лечения новых, дистантных метастазов.

- Необходимо отметить, что, несмотря на то, что данные подходы в основном соответствуют клинической практике большей части центров, оснащенных хирургическим и радиохирургическим оборудованием, в отношении некоторых утверждений проспективные клинические исследования не проводились, и, соответственно, формальная степень их доказательности на данный момент низка.
- Таким образом, предлагаемые варианты лечения носят строго рекомендательный характер, поскольку относятся к 3-му уровню рекомендаций (основаны на мнении отдельных экспертов и данных ретроспективного анализа).

### **Клинические факторы, влияющие на выбор лечебной тактики**

- Наличие метастатических очагов, вызывающих клинические проявления масс-эффекта, или других очагов, подпадающих под нейрохирургическое лечение;
- возраст;
- индекс Карновского;
- число и суммарный объем МГМ;
- контроль первичной опухоли, наличие экстракраниальных метастазов.

В последнее время биологические характеристики опухоли (статус EGFR, ALK при раке легкого; Her-2 при раке молочной железы; K-ras, N-ras, B-raf при колоректальном раке, B-raf при меланоме и др.) приобрели важное прогностическое значение у больных с МГМ.

### **Хирургическое лечение**

- Хирургическое лечение показано при наличии метастатических очагов:
  - вызывающих клинические проявления масс-эффекта, сопровождающегося признаками внутричерепной гипертензии;
  - вызывающих дислокацию срединных структур мозга;
  - вызывающих обширный перифокальный отек, распространяющийся на близлежащие доли головного мозга и противоположенное полушарие;
  - создающих угрозу блокирования ликворных путей.
- Хирургическое лечение направлено на создание условий для дальнейшего комплексного лечения пациента.
- Особенности хирургии метастазов в головном мозге являются удаление метастаза единым блоком с окружающей перифокальной и периваскулярной зоной. Такая методика удаления снижает риск локального рецидива до 5%, в отличие от фрагментарного удаления, где риск локального рецидива составляет около 40%.

- Хирургическое лечение показано при ограниченном ( $\leq 3$ ) метастатическом поражении и наличии операбельного очага более 3 см в диаметре. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у больных с высоким функциональным статусом ( $\geq 80$ ) и контролем экстракраниального опухолевого процесса. Необходимо отметить, что у части пациентов низкий функциональный статус может быть следствием проявлений масс-эффекта и может быть улучшен после операции.
- При наличии солитарных метастазов (один метастаз в головном мозге при отсутствии экстракраниальных проявлений болезни) хирургическое лечение показано в случае наличия метастазов  $> 3$  см. При метастазах  $< 3$  см, располагающихся в функционально значимых зонах, с клиническими проявлениями (неврологическая симптоматика) и отсутствием реакции на стероидный тест (прием дексаметазона в дозе от 8 до 24 мг в сутки, до 5 дней) предпочтительно хирургическое лечение.
- При радиорезистентных метастазах (рак почки, меланома) с размерами до 3 см предпочтительно проведение оперативного лечения.
- При наличии единичных метастазов (один метастаз в головном мозге, есть экстракраниальные проявления болезни) показания к проведению хирургического лечения аналогичны показаниям к лечению при солитарных метастазах. Однако лечение наиболее эффективно при условии контроля экстракраниальных метастазов и наличия резервов системного лечения.
- При множественных МГМ в случае наличия очага  $> 3$  см в диаметре, определяющего тяжесть состояния больного, возможно проведение хирургического лечения. Условием хороших результатов лечения является контроль экстракраниальных проявлений заболевания и/или наличие резервов системного лечения.
- При множественных МГМ в случае наличия метастатических очагов:
  - вызывающих клинические проявления масс-эффекта, сопровождающегося признаками внутричерепной гипертензии;
  - вызывающих дислокацию срединных структур мозга;
  - вызывающих обширный перифокальный отек, распространяющийся на близлежащие доли головного мозга и противоположенное полушарие;
  - создающих угрозу блокирования ликворных путей.
- В случае локального рецидива метастазов в головном мозге после ранее проведенного лечения также возможно проведение хирургического лечения.

### **Облучение всего головного мозга**

- Послеоперационное ОВГМ применяется в случае множественного метастатического поражения ( $\geq 10$ ) или наличия лептоменингеальной диссеминации независимо от числа МГМ.

- В случае развития МГМ при радиочувствительных опухолях (рак молочной железы, рак легкого) ОВГМ целесообразно проводить при наличии более пяти очагов.
- В случае мелкоклеточного рака легкого ОВГМ применяется в самостоятельном варианте лечения (либо в профилактическом, либо в лечебном варианте) или в комбинации с РХ.
- В случае невозможности проведения хирургического лечения возможно применение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения или в комбинации со стереотаксической радиотерапией (радиохирургией или гипофракционированием, в зависимости от клинической ситуации).

### **Радиохирургия в самостоятельном варианте**

- РХ является адекватной альтернативой хирургическому лечению. При этом выбор РХ основывается в основном на объеме локального облучения, который зависит от объема максимального очага (или от суммарного объема конгломерата расположенных рядом очагов).
- При планировании РХ ограничением для проведения лечения является объем ткани мозга (включая объем МГМ), облученный дозой 12 Гр, который не должен превышать 15 см<sup>3</sup>. Это правило примерно соответствует ограничению размеров облучаемого очага (не более 14 см<sup>3</sup>), что является более удобным параметром в отношении принятия решения о возможности проведения РХ. Когда вычисление объема затруднительно, максимальный диаметр очага  $\leq 3$  см (14 см<sup>3</sup>) является альтернативой вычислению объема.
- Прямым показанием к РХ является наличие ограниченного ( $\leq 3$ ) метастатического поражения (очаги с максимальным диаметром не более 3 см). Однако пациенты с множественными (3–10) МГМ так же являются кандидатами для проведения РХ.
- Проведение радиохирургии как самостоятельного варианта лечения требует тщательного мониторинга с целью раннего выявления рецидива с последующим проведением РХ-лечения.
- Другими вариантами лечения является комбинация РХ и ОВГМ, которая чаще применяется в случае множественного метастатического поражения ( $> 10$  МГМ). При этом РХ применяется в отношении очагов  $> 1$  см в диаметре с одновременным или последующим проведением ОВГМ. Радиохирургическая доза не должна превышать 18 Гр.
- Для лечения крупных неоперабельных очагов или конгломератов очагов ( $> 3$  см в диаметре) рекомендуется применять стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования.

### **Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования**

Стереотаксическую лучевую терапию (СРТ) метастазов в головном мозге можно считать эффективным методом только при достижении определенного уровня локального контроля. Этот показатель, вероятно, можно улучшить для группы СРТ, если для больших опухолей подводить более высокие суммарные дозы радиации с большим числом фракций в режиме гипофракционирования.

Во II фазе проспективного исследования Ammirati M. et al. подтверждена эффективность режима СРТ СОД = 30 Гр за 5 фракций. Биологически эквивалентная доза (БЭД) была рассчитана как 40 Гр (РОД = 2 Гр) для острых эффектов и как 60 Гр (РОД = 2 Гр) для поздних эффектов, предполагая отношение  $\alpha/\beta = 10$  Гр для острых эффектов и  $\alpha/\beta = 2$  Гр для поздних эффектов (2-й уровень рекомендаций). Данное исследование позволило использовать эквивалентные (по БЭД) режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр, СОД = 24 Гр; 5 фракций по 6 Гр, СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр, СОД = 35 Гр.

Адьювантная СРТ на область ложа МГМ после хирургической резекции, согласно опубликованным исследованиям и нашему опыту, вероятно, может заменить профилактическое ОВГМ в определенных клинических ситуациях. Подведение высоких СОД на минимальный объем окружающих нормальных тканей мозга вокруг ложа удаленного метастаза повышает локальный контроль с 70% (при ОВГМ) до 85,5% (при стереотаксической лучевой терапии) и имеет низкий уровень токсичности.

Показанием к проведению стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования являются:

- МГМ свыше 2-2,5 см в диаметре;
- расположение очагов в критических структурах головного мозга;
- ложе опухоли удаленного единичного МГМ в послеоперационном периоде;
- метастатические очаги основания черепа, орбиты и заднего полюса глаза.

### **Противоопухолевая лекарственная терапия**

Проведение системной противоопухолевой терапии (химиотерапия и таргетная терапия) на первом этапе лечения возможно у больных:

- с бессимптомным метастатическим поражением головного мозга;
- чувствительных к системному лечению (к химиотерапии и таргетной терапии):
  - у больных раком молочной железы (при наличии гиперэкспрессии Her-2);
  - у больных немелкоклеточным раком легкого (при наличии мутации EGFR или транслокации ALK);
  - у больных мелкоклеточным раком легкого, раком яичников.

Выбор схемы лекарственного лечения пациента с метастатическим опухолевым процессом в головном мозге зависит, в первую очередь, от морфологии первичной

опухоли и ее биологических характеристик, а также от схемы противоопухолевой лекарственной терапии, проведенной до выявления метастазов в головном мозге.

Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2-3 цикла лечения при проведении химиотерапии или каждые 2-3 месяца при проведении таргетной терапии. Лечение проводится до прогрессирования болезни.

При проведении таргетной терапии в случае изолированного метастатического поражения головного мозга или при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге возможно продолжение таргетной терапии в сочетании с локальным контролем опухолевых очагов в головном мозге (нейрохирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия, лучевая терапия на весь головной мозг).

В случае проведения на первом этапе лечения хирургического удаления метастаза из головного мозга рекомендуется изучение морфологических и биологических характеристик удаленной опухоли с целью дальнейшего планирования противоопухолевой лекарственной терапии.

Основные схемы противоопухолевой лекарственной терапии, применяемые у пациентов с МГМ, приведены в приложении.

### **Стероидная терапия**

- Пациенты с МГМ и умеренно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом:
  - рекомендуется назначение стероидной терапии (дексаметазон) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Начальная доза дексаметазона – 4-8 мг/сутки.
- Пациенты с МГМ и сильно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом:
  - рекомендуется назначение стероидной терапии (дексаметазон) для временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Начальная доза дексаметазона – от 16 мг/сутки.

### **Продолжительность терапии кортикостероидами**

Дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более, основываясь на индивидуальной клинической симптоматике и учитывая осложнения стероидной терапии.

В отдельных клинических ситуациях возможно длительное/постоянное применение дексаметазона в поддерживающих дозах (0,5-4 мг/сутки).

Снижение/отмена дозировки дексаметазона до хирургического удаления и/или проведения лучевого лечения нецелесообразно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ. Особенности проведения лекарственной терапии у больных с метастатическим поражением головного мозга при различных нозологических формах и разных морфологических вариантах опухолей.**

Выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии может обсуждаться с лечащим врачом-онкологом в каждой ситуации индивидуально с учетом морфологических и биологических характеристик опухоли, соматического и неврологического состояния пациентов, а также других факторов.

**Схемы лечения, представленные в данном приложении, носят рекомендательный характер.**

При **мелкоклеточном раке легкого (МРЛ)** рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии:

- иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения);
- иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + карбоплатин – AUC = 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG = 2 или во второй линии химиотерапии, если в первой линии лечения была схема EP);
- топотекан – 4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели (у ранее получавших химиотерапию больных МРЛ).

Схема EP:

- этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни;
- цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения, в сочетании с лучевой терапией на область головного мозга).

При **аденокарциноме легкого (без мутации EGFR, без транслокации ALK)** рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии:

- паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + карбоплатин – по AUC = 5-6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге возможно проведение химиотерапии в сочетании с препаратом Бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели);
- пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели;
- пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

При **плоскоклеточном раке легкого** рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии:

- гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3-4 недели;
- гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + карбоплатин – AUC = 5 внутривенно в 1-й день каждые 3-4 недели (в первой линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG = 2).



Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли.

При **аденокарциноме легкого (с мутацией 19-го и 21-го экзонов EGFR)** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- гефитиниб – 250 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го и 21-го экзонов EGFR);
- эрлотиниб – 150 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го и 21-го экзонов EGFR);
- афатиниб – 40 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го экзона EGFR и L858R 21-го экзона EGFR).

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

- кризотиниб – 250 мг в сутки внутрь ежедневно.

При **раке молочной железы** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели (в том числе, в сочетании с лучевой терапией);
- гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3-4 недели (у ранее леченых больных, у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2);
- паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + карбоплатин – по AUC = 5-6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2).

Схема FAC:

- циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + 5-фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день (у ранее не леченных больных).

Схема AC:

- доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у ранее не леченных больных).

Схема CMF:

- циклофосфан – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутримышечно в 1-й – 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 (у ранее не леченных больных).

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения Her-2-статуса опухоли, в сочетании с химиотерапией.

**Рак молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu (Her-2/neu+++ при иммуногистохимическом исследовании или при FISH+):**

- капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели + лапатиниб – 1250 мг/сутки внутрь постоянно;
- капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели + лапатиниб – 750-1000 мг/сутки внутрь постоянно + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг);
- 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 не леченных) или смена режима химиотерапии (если пациент ранее уже получал лечение) + локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение);
- пертузумаб – 420 мг внутривенно в 1-й день (нагрузочная доза – 840 мг) + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг) + таксаны + локальный контроль опухолевого процесса (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение);
- кадсила (T-DMI) – 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели + локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение).

При **меланоме** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- темозоломид – 150-200 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели;
- фотемустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни (индукционный курс); далее – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 4 недели;
- ломустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день каждые 6 недель;
- темозоломид – 150 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 5-й дни + цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели.

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли.

#### **Меланома с мутацией V600E, V600K B-raf:**

- вемурафениб – 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;
- дабрафениб – 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;
- дабрафениб – 75-150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб – 2 мг в сутки внутрь ежедневно.

При **раке почки** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь ежедневно 1-28 дней, интервал между циклами – 2 недели (в первой линии лечения);
- пазопаниб – 800 мг/сутки ежедневно (в первой линии лечения);
- сорафениб – 800 мг/сутки ежедневно (в первой линии лечения);

- темсиролимус – 25 мг внутривенно 1 раз в неделю (у больных несветлоклеточным раком почки);
- бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели (в сочетании с альфа-интерфероном);
- эверолимус – 10 мг/сутки внутрь ежедневно;
- акситиниб – 10 мг/сутки внутрь ежедневно.

При **колоректальном раке** рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии:

- капецитабин – 2000-2500 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели;
- схема XelOx: капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни + оксалиплатин – 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

Схема FOLFIRI:

- иринотекан – 180 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + лейковорин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (инфузия – 2 часа) в 1-й день + 5-фторурацил – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-й день + 5-фторурацил – 2400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (инфузия – 46 часов); курсы химиотерапии – каждые 2 недели;
- ралтитрексид – 3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 недели.

Проведение таргетной терапии может обсуждаться (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге) по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли, в сочетании с химиотерапией:

- цетуксимаб (в сочетании с химиотерапией) – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (1-я инфузия), далее – еженедельно в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>;
- панитумумаб (в сочетании с химиотерапией) – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели;
- бевацизумаб (в сочетании с химиотерапией) – 7,5 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели или 5 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели.