

Ассоциация нейрохирургов России

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Клинические рекомендации обсуждены и
утверждены на Пленуме Правления
Ассоциации нейрохирургов России
г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г

Москва, 2015

Авторы:

1. Голанов Андрей Владимирович, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», Москва (Golanov@nsi.ru)
2. Бекашев Али Хасьянович, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва (bekyashev@gmail.com)
3. Долгушин Михаил Борисович, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва (bekyashev@gmail.com)
4. Кобяков Григорий Львович, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», Москва (Gr-kobiakov@yandex.ru)
5. Насхлеташвили Давид Романович, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва (Nas-david@yandex.ru)
6. Смолин Алексей Владимирович, Главный военный клинический госпиталь им. Бурденко, Москва (smolingvkg@gmail.com)
7. Назаренко Алексей Витальевич, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва (Shchhoff@ya.ru)
8. Медведев Сергей Васильевич, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва (oncologrgmu@ya.ru)
9. Ильялов Сергей Рустамович, Центр Гамма-нож, Москва (Sergio@nsi.ru)
10. Ветлова Елена Рэмовна, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», Москва (evetlova@nsi.ru)
11. Банов Сергей Михайлович, Центр Гамма-нож, Москва (smbanov@gmail.com)

1. МЕТОДИКА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Классы данных/доказательств и уровни рекомендаций применены в соответствии с критериями доказательной медицины, одобренными Американской ассоциацией нейрохирургов (*The American Association of Neurological Surgeons/AANS*). Классы данных основаны на оценке дизайна исследований, а уровень рекомендаций – на качестве исследований и консенсусе мнений экспертов [20].

Таблица 1. Методика оценки данных и рекомендаций.

Класс 1	Доказательства представлены одним или несколькими хорошо спланированными рандомизированными, контролируруемыми клиническими исследованиями или метаанализами таких исследований
Класс 2	Доказательства представлены хорошо спланированными наблюдательными исследованиями с параллельным контролем (например, случай-контроль и наблюдательное/когортное исследование)
Класс 3	Данные основаны на мнении экспертов, серии случаев, отдельных случаях и исследованиях с историческим контролем с длительными сроками наблюдения
Уровень 1	Общепринятые принципы ведения пациентов, которые отражают высокую степень клинической достоверности (обычно для этого требуется Класс 1 доказательств), или подавляющая часть данных Класса 2, когда обстоятельства не позволяют проведение рандомизированных клинических исследований
Уровень 2	Рекомендации по ведению пациентов, которые отражают клиническую определенность (как правило, это для этого требуются доказательства Класса 2 или консенсус доказательств 3 Класса)
Уровень 3	Другие стратегии ведения пациента, для которых клиническая значимость остается неопределенной (недостаточные или противоречивые данные, или мнения)

2. КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ, К КОТОРЫМ ОТНОСЯТСЯ ДАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Данные рекомендации относятся к взрослым пациентам с впервые выявленным, очаговым метастатическим поражением головного мозга без лептоменингеального и пахименингеального поражения.

Рекомендации не распространяются на пациентов с высокочувствительными к химиотерапии и лучевому лечению опухолями: лейкоз, лимфома, герминогенные опухоли.

3. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Частота метастатического поражения головного мозга неуклонно растет. По самым скромным оценкам у 8-10% больных злокачественными опухолями развиваются симптоматические метастазы в головной мозг. По данным популяционных канцер регистров частота метастазов головного мозга

(МГМ) составила от 8% до 10% от всех случаев онкологических заболеваний. При этом, частота метастатического поражения головного мозга составляет: при раке легкого-19,9%, меланоме-6,5%, раке почки-6,5%, РМЖ-5,1% и 1,8% в случае колоректального рака [4].

Подавляющее большинство МГМ обусловлено гематогенным распространением опухолевых клеток из первичного очага. В головном мозге метастазы преимущественно локализуются 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 имеет меланома и мелкоклеточный рак легкого, где метастазы в головной мозг развиваются ко 2-ому году наблюдения у 80% пациентов с диссеминированным процессом. При этом метастазы меланомы имеют наихудший прогноз опухолевого контроля и выживаемости [4].

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%, в мозжечке -10–15%, в стволе мозга -3–5%, в мозговых оболочках -1–2%. Такое распределение, вероятно, зависит от кровоснабжения мозга [10].

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 имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [14].

4. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В соответствии Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", каждый гражданин имеет право на медицинскую помощь в гарантированном объеме, оказываемую без взимания платы в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также на получение платных медицинских услуг и иных услуг, в том числе в соответствии с договором добровольного медицинского страхования. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи.

Метастатическое поражение ЦНС может развиваться как в дебюте заболевания, так и при прогрессировании опухолевого процесса. При опухолевых заболеваниях с высокой частотой метастатического поражения головного мозга (рак лёгкого, рак молочной железы, меланома и др.) МРТ головного мозга включена в стандарт оказания медицинской помощи (Пр. МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 694н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при мелкоклеточном раке лёгкого I-IV стадии с прогрессированием процесса (химиотерапевтическое лечение)", Пр. МЗ РФ от 24.12.2012 N 1464н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованном немелкоклеточном раке лёгкого III-IV стадии при наличии медицинских противопоказаний к хирургическому лечению (химиотерапевтическое лечение)", Пр. МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 705н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии (хирургическое лечение)").

При подозрении или выявлении у больного метастатического поражения головного мозга врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного на консультацию в первичный онкологический кабинет или первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. Врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического

отделения направляет больного в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В каждом случае выявления метастазов в головном мозге в соответствии с приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. N 915н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология", тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов, врачей-радиотерапевтов, с привлечением врачей-нейрохирургов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей, и вносится в медицинскую документацию больного.

При обнаружении метастатического поражения головного мозга в медицинском учреждении стационарного типа, не имеющей лицензии на оказание медицинской помощи по профилю «онкология», больных переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения. В этих же случаях решением онкологического консилиума, при наличии показаний к экстренному или плановому нейрохирургическому лечению, больной может быть переведён или направлен в нейрохирургический стационар, имеющий необходимый уровень оснащения, а по завершению хирургического этапа лечения, больной направляется в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь по профилю «онкология».

При наличии показаний облучению всего головного мозга, пациенты могут проходить лечение в отделениях радиотерапии 1, 2 или 3 уровня оснащения.

При наличии показаний к стереотаксическому облучению метастазов в головном мозге, лучевая терапия осуществляется в отделениях радиотерапии 3 уровня оснащения, с наличием аппаратуры обеспечивающей возможность проведения стереотаксической лучевой терапии («Кибер-нож», «Гамма-нож», линейный ускоритель с микро-много-лепестковым коллиматором с функциями изменения модуляции интенсивности пучка, облучения под визуальным контролем) и диагностического оборудования: МРТ от 1,5 Тл и КТ (1й уровень рекомендации).

При наличии показаний к хирургическому лечению, учреждение, осуществляющее этот вид медицинской помощи должно иметь операционную для микрохирургических вмешательств (стандарт), стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации, нейрофизиологического мониторинга, интраоперационной флюоресцентной микроскопии и эндоскопии (2й уровень рекомендаций).

Выбор медицинской организации при оказании пациентам с метастазами в головном мозге специализированной медицинской помощи в плановой форме за пределами территории субъекта Российской Федерации, в котором проживает пациент, осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. N 1342н "Об утверждении Порядка выбора гражданином медицинской организации (за исключением случаев оказания скорой медицинской помощи) за пределами территории субъекта Российской Федерации, в котором проживает гражданин, при оказании ему медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 марта 2013 г., регистрационный N 27617).

Пациенты с метастазами в головном мозге требующие оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в плановой форме могут быть направлены в федеральные медицинские организации, при условии:

- а) необходимости применения методов лечения, не выполняемых в медицинских организациях, подведомственных органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения;
- б) высокого риска хирургического лечения в связи с осложненным течением основного заболевания или наличием коморбидных заболеваний;
- в) необходимости выполнения повторных хирургических вмешательств в случаях, предусмотренных подпунктами "а", "б", "в" настоящего пункта;

г) необходимости дополнительного обследования в сложных диагностических случаях и (или) комплексной предоперационной подготовки у больных с осложненными формами заболевания и (или) коморбидными заболеваниями для последующего хирургического лечения;

д) необходимости повторной госпитализации по рекомендации федеральной медицинской организации (Пр. МЗ РФ от 2 декабря 2014 г. N 796н "Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи").

Определение наличия медицинских показаний для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в плановой форме больным с метастазами в головном мозге, осуществляется врачебной комиссией медицинской организации, в которой пациенту оказывается первичная специализированная медико-санитарная помощь или специализированная медицинская помощь, с учётом перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, установленного программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (Часть 5 статьи 80 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2013, N 48, ст. 6165), постановление Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 " О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2014, N 49, ст. 6975).). Решение врачебной комиссии медицинской организации оформляется протоколом с записью в медицинской документации пациента.

Порядок направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи определяется Приложением к Положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения РФ от 2 декабря 2014 г. N 796н.

Больные с метастазами в головном мозге подлежат пожизненному диспансерному наблюдению в первичном онкологическом кабинете или первичном онкологическом отделении медицинской организации, онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями. Если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и диспансерные осмотры после проведённого лечения осуществляются:

- а) в течение первого года - один раз в три месяца,
- б) в течение второго года - один раз в шесть месяцев,
- в) в дальнейшем - один раз в год.

В связи с тем, что часть больных страдает эпилептическими припадками, в оказании внебольничной помощи необходимо участие специалиста эпилептолога или врача-невролога, имеющего опыт назначения антиконвульсантов (рекомендация).

5. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И НАБЛЮДЕНИЕ.

5.1. Обязательный объем обследования (1й уровень рекомендаций)

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

5.2. При выявлении первичного экстракраниального очага

5.2.1. КТ, МРТ зоны первичного очага (2й уровень рекомендаций).

5.3. При не выявленном первичном очаге (2й уровень рекомендаций).

5.3.1. КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза, либо МР-диффузия всего тела или ПЭТ всего тела

5.3.2. Колоноскопия, гастроскопия.

5.3.3. Исследование крови на опухолевые маркеры.

Оценка эффективности лучевой терапии/стереотаксической радиотерапии (СРТ) / радиохирургии (РХ) выполняется через 1,5 месяц после завершения лечения, далее контроль осуществляется каждые 3 месяца в течение первого года.

Если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и диспансерные осмотры после проведенного лечения осуществляются:

а) в течение первого года - один раз в три месяца,

б) в течение второго года - один раз в шесть месяцев дальнейшем - один раз в год.

в) 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.

6. ДИАГНОСТИКА БОЛЬНЫХ С МГМ

Диагноз подтверждается при МРТ, причем стандартом для визуализации метастазов в головной мозг является исследование **только** с контрастным усилением препаратами гадолиния.

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 при поиске интракраниальных метастазов целесообразно проводить только в случаях отсутствия возможности проведения МРТ.

Методика КТ-перфузии динамично развивающееся приложение, позволяющее в значительной степени дополнить проведенные исследования, в том числе МРТ. КТ-перфузия у онкологических больных применяется при дифференциальной диагностике с ишемическими изменениями головного мозга, лимфомами, менигиомами, гемангиобластомами и некоторыми другими процессами, обладающими специфическими гемодинамическими свойствами, которые возможно дифференцировать при КТ-перфузии.

6.1. МРТ головного мозга должно выполняться в следующих режимах:

6.1.1. До внутривенного введения контрастного вещества: T1, T2, ДВИ, FLAIR.

6.1.2. После внутривенного введения контрастного вещества: SPGR (vibe) + fatsat (0,7мм) в аксиальной проекции, либо T1 в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекция с минимальным шагом.

6.1.3. Геометрия аксиальных проекций должна полностью совпадать друг с другом для всех импульсных последовательностях.

6.2. Дополнительные МР-последовательности:

6.2.1. SWI – для метастазов (кроме меланомы и рака толстой кишки) -характерно небольшое количество гипоинтенсивных включений.

6.2.2. МР-спектроскопия – для метастатических опухолей характерно повышение Lip-Lac комплекса, редко умеренное повышение пика Cho, остальные пики редуцированы.

6.2.3. ASL, МР-перфузия – так же как и при КТ-перфузии отмечается повышение перфузионных показателей.

6.2.4. МР-трактография – метастазы деформируют проводящие пути. Выраженный перифокальный отек, сопровождающий рост опухоли, может скрывать ход проводящих путей, что может быть неправильно интерпретировано как деструкция последних.

6.3. 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 идентичной манифестации изменений с опухолевым процессом.

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

6.3.1. **КТ-перфузия** 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.

6.3.2. **ПЭТ с 11С-метиоином, 18F-тирозином и 18F-холином** 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 об метаболических изменениях в опухоли.

6.3.3. Применение 18F-фтордезоксиглюкозы целесообразно только при крупных очагах с большим солидным компонентом.

6.4. 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, однако из-за высокой стоимости и низкой распространенности его нельзя отнести к скрининговому.

Некоторой альтернативой ПЭТ при исследовании всего тела является ДВИ. 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.

7. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ С МГМ

Общая выживаемость больных с МГМ, планирование лечения зависит от: клинических факторов (возраст пациента, индекс Карновского, неврологический дефицит), клинических и биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (число, суммарный объем МГМ и их локализации 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. 2) [22].

Таблица 2. Шкала RPA для пациентов с МГМ

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

8. ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ

8.1. Хирургическая резекция

Хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ) является стандартом лечения одиночных, операбельных метастазов в головной мозг. Ретроспективный анализ 13 685 пациентов, госпитализированных для хирургической резекции метастазов головного мозга, показали снижение госпитальной летальности от 4,6% в период 1988 по 1990гг. до 2,3% в период с 1997 по 2000гг. [3].

Patchell et al. провели исследование, в котором 95 пациентов с одиночными МГМ рандомизированы в группу хирургической резекции или в группу комбинированного лечения (хирургической резекции и послеоперационное ОВГМ) [18].

Проведение ОВГМ было ассоциировано с резким сокращением рецидивов опухоли (18% против 70%, $p < 0,001$) и смерти от неврологических осложнений (14% против 44%; $p = 0,003$). Общая выживаемость была эквивалентной в обеих группах.

В случае множественных МГМ, роль хирургии ограничена получением биопсии или устранении 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 [17; 23]

8.2. 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.

Ретроспективный анализ данных показал, что низкий суммарный объем МГМ ($< 10 \text{ см}^3$), а не число МГМ является предиктором лучшей выживаемости [18; 16].

Таким образом, у больных с множественными МГМ (до 10 очагов), но невысоким суммарным объемом метастазов в головном мозге (до 10 см^3) применение РХ может быть эффективным. Другими предикторами общей выживаемости больных после РХ являются молодой возраст, индекс Карновского более 80% и системный контроль заболевания [23; 24; 6].

В проведенном рандомизированном исследовании у 132 пациентов с 1-4 МГМ и максимальным диаметром очага меньше 3 см добавление к ОВГМ радиохирургии не увеличило медиану общей выживаемости в сравнении с применением РХ в самостоятельном варианте (7,5 месяцев против 8,0 месяцев, соответственно). Тем не менее, 1- годичная частота интракраниальных рецидивов была ниже в группе ОВГМ и радиохирургии (47% против 76%; $P < 0,001$) [5].

В другом исследовании набор пациентов (всего 58 пациентов с 1-3 МГМ) был остановлен из-за значительного нарастания нейрокогнитивных расстройств в группе радиохирургии и ОВГМ в сравнении с группой радиохирургического лечения (52% против 24% соответственно). При ОВГМ 12-месячная безрецидивная выживаемость составила 27% в сравнении с комбинацией радиохирургии и ОВГМ 73%. [2].

В исследовании Chang, 2010, 359 пациентов с 1-3 МГМ, перенесших хирургическую резекцию или РХ были рандомизированы в группы послеоперационного ОВГМ или наблюдения. По сравнению с группой наблюдения частота рецидивов и смерть от интракраниальной прогрессии были ниже, в группе ОВГМ, но общая продолжительность жизни в группах была одинаковой. Проведенный метаанализ не показал улучшение общей выживаемости у больных с добавлением ОВГМ к радиохирургии [9].

Ретроспективные сравнительные исследования показали, что радиохирургия и ОВГМ приводят к эквивалентной, если не лучшей выживаемости по сравнению с хирургической резекцией и ОВГМ [13; 11; 12].

Радиохирургическое лечение в сравнении с хирургической резекцией и ОВГМ была оценена в рандомизированном, контролируемом исследовании Muacevic at.al. Исследование было прекращено досрочно из-за плохого набора пациентов. В конечном счете, у 64 пациентов с единичными МГМ радиохирургия была менее инвазивным методом и приводила к эквивалентным показателям выживаемости и локального контроля в сравнении с группой хирургической резекции и ОВГМ. Однако частота дистантного метастазирования была выше в группе радиохирургии [15].

8.3. 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).

Три рандомизированных исследования изучали эффективность хирургического лечения в комбинации с ОВГМ у больных с одиночными метастазами в головной мозг.

В исследовании Patchell at.al. показано, что операция с последующим проведением ОВГМ увеличивает общую выживаемость в сравнении с группой больных, где ОВГМ проведено самостоятельном варианте лечения. Общая выживаемость составила 40 недель в группе комбинированного лечения и 15 недель в группе проведения ОВГМ в самостоятельном варианте ($P < 0,01$). Частота интракраниальных рецидивов составила 20% в группе комбинированного лечения и 52% в группе проведения ОВГМ ($P < 0,02$) [19].

В исследовании Vecht at.al. показана более длительная выживаемость в группе комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ). Наибольшее различие общей выживаемости наблюдалась у больных с хорошим прогнозом; медиана выживаемости составила 12 мес. в сравнении с 7 мес. в группе больных с плохим прогнозом [25].

Эффективность радиохирургического буста в дополнении к ОВГМ была оценена в двух опубликованных рандомизированных, контролируемых исследованиях.

В многоцентровом исследовании RTOG 9508 333 пациенты с 1-3 МГМ рандомизированы в группу ОВГМ и радиохирургии или в группу проведения ОВГМ в самостоятельном варианте. Показано преимущество комбинированного лечения при лечении одиночных метастазов (6,5мес. против 4,9мес., $p = 0,04$); в отношении общей выживаемости. Этого преимущества не наблюдалось у больных с 2-3 МГМ [1].

Таким образом, 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, в отношении пациентов с нерезектабельными МГМ, множественными МГМ или у пациентов с плохим прогнозом, проведение ОВГМ является методом выбора, как самостоятельного метода лечения, так и в составе комбинированного лечения.

9. ДОЗЫ И РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МГМ

9.1. Облучение всего головного мозга

Имеются данные (**1 класс данных, 1 уровень рекомендаций**), свидетельствующие о том, что изменение графика дозирования и фракционирования ОВГМ не приводят 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, 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.

9.2. Радиохирургическое лечение

Радиохирurgia – 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 в диаметре без клинических проявлений масс-эффекта.

Техника, необходимая для проведения радиохирургии: аппарат «Гамма нож», «Кибер нож», линейный ускоритель с микро-многолепестковым коллиматором.

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

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

Доза ионизирующей радиации для каждого очага нормируется таким образом, чтобы объем, нормальной ткани мозга, облученный дозой выше 12 Гр, не превышал 10 см³.

9.3. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования

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 гиподифракционирования является наличие не операбельных, МГМ более 3 см в диаметре.

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

10. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННЫМ (≤ 3) МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

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

10.1.1. 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 (**класс данных 1, уровень рекомендации 1**).

Рекомендуется применение комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в случае одиночных операбельных метастазов у пациентов с хорошим прогнозом (**1й 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**).

10.1.2. 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 (**1й уровень рекомендаций**).

Рекомендуется применение комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) в случае одиночных операбельных метастазов у пациентов с хорошим прогнозом (**1й уровень рекомендаций**).

10.1.3. 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 (**1й уровень рекомендаций**).

10.1.4. 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, локальных рецидивов и дистантных метастазов.

10.1.5. Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с ОВГМ у пациентов с впервые выявленными, 1-3 метастазами в головной мозг, 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 (**2й уровень рекомендаций**).

10.1.6. Радиохирургия и ОВГМ в сравнении с радиохирургией у пациентов с впервые выявленными, 1-3 метастазами в головной мозг 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 (**1,2 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 контраста, с шагом сканирования 2-3 мм, каждые 3 мес.) с целью раннего выявления локальных рецидивов и дистантных метастазов с последующим проведением повторной радиохирургии (**2й уровень рекомендаций**).

10.2. Группа пациентов с плохим прогнозом (индекс Карновского ≤ 70 , ECOG 2-3, множественные экстракраниальные метастазы, не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения)

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

11. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМ (≥ 4) МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

11.1.1. Радиохирurgia 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 (радиохирurgia и ОВГМ) в сравнении с группой применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения (**2 уровень рекомендаций**).

11.1.2. Радиохирurgia и ОВГМ в сравнении с радиохирургией с максимальным диаметром очага не более 3 см, без масс-эффекта:

Имеются данные (**класс 2,3**), показывающие, что радиохирurgia в самостоятельном варианте лечения обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости в сравнении с комбинацией радиохирurgia и ОВГМ (**3й уровень рекомендаций**)

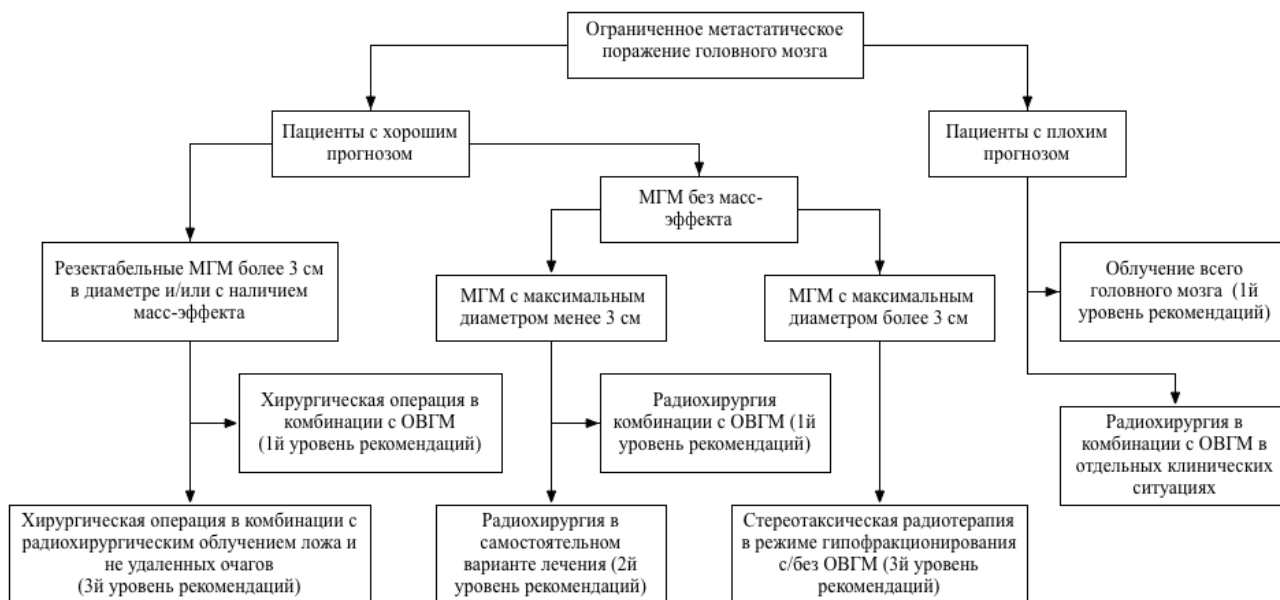
Проведение радиохирургии в самостоятельном варианте возможно при условии регулярного тщательного наблюдения с целью раннего выявления локальных рецидивов и дистантных метастазов с последующим проведением повторной радиохирургии (**3й уровень рекомендаций**).

11.2. **Группа пациентов с плохим прогнозом** (индекс Карновского ≤ 70 , ECOG 2-3, множественные экстракраниальные метастазы/не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения)

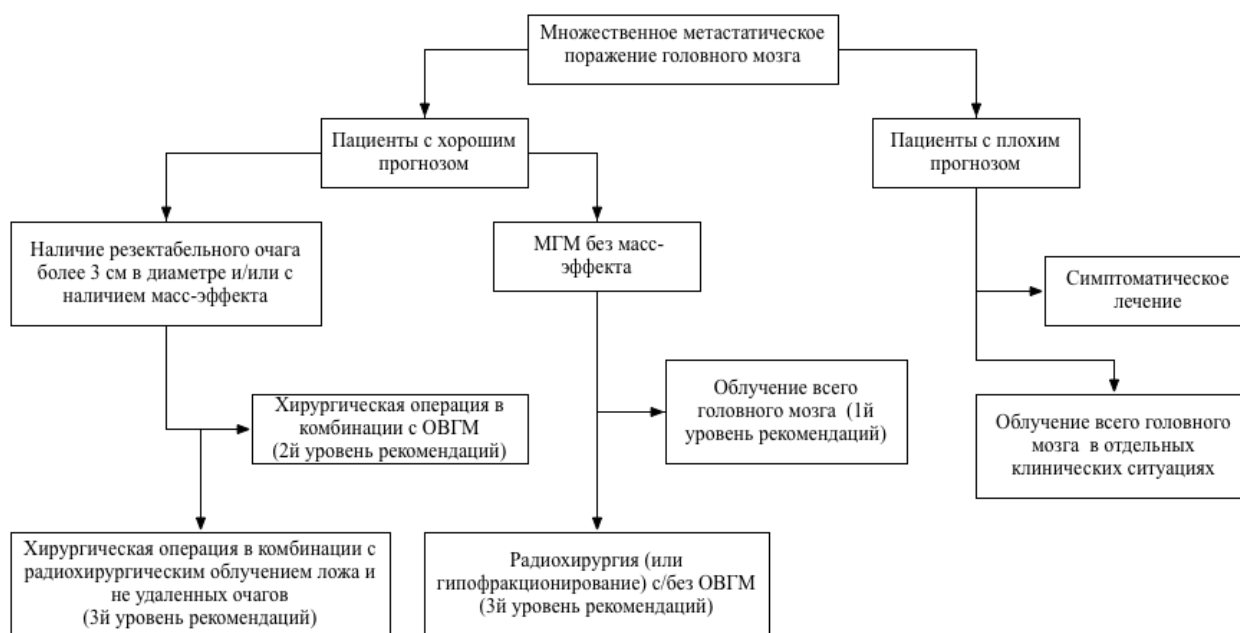
Существуют отдельные исследования (**2,3 класс данных**) показывающие преимущество применения ОВГМ в сравнении с поддерживающей терапией (**3й уровень рекомендаций**)

12. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МГМ

12.1. Ограниченное (≤ 3) метастатическое поражение головного мозга



12.2. Множественное (≥ 4) метастатическое поражение головного мозга



13. РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МГМ ЭКСПЕРТОВ RUSSCO, МОСКВА.

Целью лечения МГМ является предотвращение смерти пациента от интракраниальной прогрессии заболевания, снижение неврологической симптоматики или предупреждение её возникновения, при сохранении на максимально возможный срок продолжительности и качества жизни пациента.

Лечение МГМ является важным компонентом комплексного лечения пациентов с онкологическим заболеванием, обеспечивающее более высокую продолжительность жизни.

Стандарты лечения, должны выбираться, исходя из лучшего прогноза для данного пациента, и основываться на доказанных в проспективных, рандомизированных или кагортных исследованиях данных. Стандарты регулярно пересматриваться с учётом появления результатов новых исследований.

Существующий набор методов терапии МГМ позволяет, в значительном числе случаев, 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 для контроля, как локальных рецидивов, так и для лечения новых, дистантных метастазов.

Ниже сформулированы принципы лечения МГМ, принятые группой экспертов RUSSCO (Москва). Необходимо отметить, что, несмотря на то, что данные подходы в основном соответствуют клинической практике большей части центров, оснащённых хирургическим и РХ оборудованием, в отношении некоторых утверждений, проспективные клинические исследования не проводилось и, соответственно, формальная степень их доказательности на данный момент низка. Таким образом, предлагаемые варианты лечения носят строго рекомендательный характер, поскольку относятся к 3 уровню рекомендаций (основанных на мнении отдельных экспертов и данных ретроспективного анализа).

13.1. Клинические факторы, влияющие на выбор лечебной тактики

- Наличие метастатических очагов, вызывающих клинические проявления масс-эффекта или других очагов, подходящих под хирургическое лечение.
- Важными клиническими факторами, определяющими прогноз заболевания и тактику лечения являются: возраст, индекс Карновского, число и суммарный объем МГМ, контроль первичной опухоли, наличие экстракраниальных метастазов.
- В последнее время биологические характеристики опухоли (статус генов EGFR, ALK при раке легкого; Her2 при раке молочной железы; Kras при колоректальном раке, Braf при меланоме) имеют важное прогностическое значение у больных с МГМ.

13.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при наличии метастатических очагов, вызывающих клинические проявления масс-эффекта, сопровождающегося признаками внутричерепной гипертензии, дислокацией срединных структур, обширным перифокальным отеком распространяющимся на близлежащие доли головного мозга и противоположенное полушарие, а также при угрозе блокирования ликворных путей. Хирургическое лечение направлено на создание условий для дальнейшего комплексного лечения пациента.

Особенностями хирургии метастазов в головной мозг являются удаление метастаза единым блоком с окружающей перифокальной и периваскулярной зоной. Такая методика удаления снижает риск локального рецидива до 5 %, в отличии от фрагментарного удаления, где риск локального рецидива составляет около 40 %.

Хирургическое лечение показано при ограниченном (≤ 3) метастатическом поражении и наличии операбельного очага более 3 см в диаметре. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у больных с высоким функциональным статусом (≥ 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 (почка, меланома) 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 наличия резервов системного лечения.

При **множественных** МГМ, в случае наличия метастатических очагов, вызывающих клинические проявления масс-эффекта, сопровождающегося признаками внутричерепной гипертензии, дислокацией срединных структур, обширным перифокальным отеком распространяющимся на близлежащие доли головного мозга и противоположенное полушарие, а также при угрозе блокирования ликворных путей, показано хирургическое лечение, направленное на создание условий для дальнейшего комплексного лечения пациента.

В случае локального рецидива после ранее проведенного лечения возможно проведение хирургического лечения.

13.3. Облучение всего головного мозга

Послеоперационное ОБГМ применяется в случае множественного метастатического поражения (≥ 10) или наличия лептоменингеальной диссеминации независимо от числа МГМ.

В случае развития МГМ радиочувствительных опухолей (рак молочной железы, рак легкого), ОБГМ целесообразно проводить при наличии более пяти метастатических очагов в головном мозге.

У пациентов с мелкоклеточным раком легких (МРЛ) проведение профилактического ОБГМ уменьшает развитие МГМ у пациентов, ответивших на предшествующую химиотерапию (**1й уровень рекомендаций**). Оптимальным режимом дозирования считается РОД 2,5 Гр \times 10 фракций. Увеличение СОД до 36 Гр сопровождается значительным увеличением нейротоксичности (особенно у пациентов старше 60 лет). СОД ОБГМ не должна превышать 30Гр в случае его одновременного проведения с химиотерапией.

ОБГМ применяется в самостоятельном варианте лечения (либо в профилактическом, либо в лечебном варианте) или в комбинации с операцией или РХ.

В случае невозможности проведения хирургического лечения возможно применение ОБГМ в самостоятельном варианте лечения или в комбинации со стереотаксической радиотерапией (радиохирургией или гипофракционированием в зависимости от клинической ситуации).

13.4. 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 рядом расположенных очагов)

При планировании РХ ограничением для проведения лечения является объем ткани мозга (включая объем МГМ), облученный дозой 12 Гр, который не должен превышать 15 см³. Это правило примерно соответствует ограничению размеров облучаемого очага (не более 14 см³), что является более удобным параметром в отношении принятия решения о возможности проведения РХ. Когда вычисление объема затруднительно, максимальный диаметр очага ≤ 3 см (14 см³) является альтернативой вычислению объема.

Прямым показанием к РХ является наличие ограниченного (≤ 3) метастатического поражения (очаги с максимальным диаметром не более 3см). Однако пациенты с множественными (3-10) МГМ так же являются кандидатами для проведения РХ.

Проведение радиохирургии самостоятельном варианте лечения требует проведение тщательного мониторинга с целью раннего выявления рецидива с последующим проведением РХ лечения.

Другими вариантами лечения является комбинация РХ и ОБГМ, которая чаще применяется в случае множественного метастатического поражения (> 10 МГМ). При этом РХ применяется в отношении очагов свыше 1 см в диаметре, с одновременным или последующим проведением ОБГМ. При одновременном проведении РХ и ОБГМ радиохирургическая доза не должна превышать 18 Гр.

Для лечения крупных, неоперабельных очагов или конгломератов очагов (более 3 см в диаметре) рекомендуется применять стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования.

13.5. Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования

Стереотаксическую лучевую терапию (СРТ) метастазов в головной мозг можно считать эффективным методом для достижения определенного уровня локального контроля крупных (более 3см в диаметре) МГМ. Этот показатель для больших опухолей, вероятно, можно улучшить, если 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 (**2й 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 ложе удаленной опухоли 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.

Показаниями к проведению стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования являются:

- а) МГМ свыше 2-2,5 см в диаметре
- б) расположения очага в критических структурах головного мозга;
- в) ложе опухоли удаленного единичного МГМ в послеоперационном периоде;
- г) метастатические очаги основания черепа, орбиты и заднего полюса глаза.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

13.6. Противоопухолевая лекарственная терапия

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

- а) с бессимптомным метастатическим поражением головного мозга
- б) чувствительных к системному лечению (химиотерапия и таргетная терапия): у больных раком молочной железы (при наличии гиперэкспрессии Her-2), у больных немелкоклеточным раком легкого (при наличии EGFR мутации или ALK транслокации), 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).

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

13.7. Стероидная терапия

Стероидная терапия в сравнении с отсутствием проведения стероидной терапии у больных с МГМ без клинической симптоматики и масс-эффекта.

Отсутствуют данные для рекомендации назначения стероидной терапии в этой клинической ситуации.

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/сут.

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/сут.

Продолжительность терапии кортикостероидами

Дозы дексаметазона снижаются постепенно, в течение 2х 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/сут).

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

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

1. Рак легкого

1.1. При мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) можно использовать следующие режимы химиотерапии:

1.1.1. Иринотекан – 65 мг/м² внутривенно в 1 день + Цисплатин – 80 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (в I линии лечения)

1.1.2. Иринотекан – 65 мг/м² внутривенно в 1 день + Карбоплатин – АUC=5 внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (в I линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG=2, или во II линии химиотерапии, если в I линии лечения была схема EP)

1.1.3. Топотекан – 4 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15 дни, каждые 4 недели (у ранее получавших химиотерапию больных МРЛ)

1.1.4. Схема EP: Этопозид - 100 мг/м² внутривенно в 1,2,3 дни + Цисплатин – 80 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (в I линии лечения, в сочетании с лучевой терапией на область головного мозга)

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

1.2.1. Паклитаксел – 175 мг/м² внутривенно в 1 день + Карбоплатин – по АUC=5-6 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)

1.2.2. Пеметрексед – 500 мг/м² внутривенно в 1 день + Цисплатин – 75 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели

1.2.3. Пеметрексед – 500 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели

1.3. При плоскоклеточном раке легкого можно использовать режим химиотерапии:

1.3.1. Гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + Цисплатин – 50 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни, каждые 3-4 недели

1.3.2. Гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + Карбоплатин – АUC=5 внутривенно в 1 день, каждые 3-4 недели (в I линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG=2)

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

1.4.1. Гефитиниб – 250 мг в сутки внутрь, ежедневно (при мутациях 19 и 21 экзонов EGFR)

1.4.2. Эрлотиниб – 150 мг в сутки внутрь, ежедневно (при мутациях 19 и 21 экзонов EGFR)

1.4.3. Афатиниб – 40 мг в сутки внутрь, ежедневно (при мутациях 19 экзонов EGFR)

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

1.5.1. Кризотиниб – 250 мг в сутки внутрь, ежедневно

2. Рак молочной железы:

- 2.1. Капецитабин – 2000 мг мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели (в том числе, в сочетании с лучевой терапией)
- 2.2. Гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + Цисплатин – 50 мг/м² внутривенно в 1 и 8 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)
- 2.3. Паклитаксел – 175 мг/м² внутривенно в 1 день + Карбоплатин – по AUC=5-6 внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе, с мутациями BRCA1 и BRCA2)
- 2.4. схема FAC – Циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1 день + Доксорубицин – 50 мг/м² внутривенно в 1 день + 5-Фторурацил – 500 мг/м² внутривенно в 1 день (у ранее нелеченых больных)
- 2.5. схема AC: Доксорубицин – 50 мг/м² внутривенно в 1 день + Циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели (у ранее нелеченых больных)
- 2.6. схема CMF: Циклофосфан - 100 мг/м² внутрь или внутримышечно — 1 —14-й дни + метотрексат - 40 мг/ м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + 5-Фторурацил - 600 мг/ м² внутривенно в 1-й и 8-й дни (у ранее нелеченых больных)

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

- 3.1. Капецитабин – 2000 мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели + Лапатиниб – 1250 мг/сутки внутрь, постоянно
- 3.2. Капецитабин – 2000 мг/ мг/м²/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 (нагрузочная доза – 8 мг/кг)
- 3.3. 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)
- 3.4. Пертузумаб + Трастузумаб + таксаны + локальный контроль опухолевого процесса (лучевая терапия на весь головной мозг, или радиохирургическое лечение)
- 3.5. T-DM1 + локальный контроль опухолевого процесса (лучевая терапия на весь головной мозг, или радиохирургическое лечение)

4. Меланома

- 4.1. Темозоломид – 150-200 мг/мг/м²/сутки внутрь 1-5 дни, каждые 4 недели
- 4.2. Фотемустин – 100 мг/ мг/м² внутривенно в 1,8 и 15 дни (индукционный курс). Далее – 100 мг/мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 4 недели
- 4.3. Ломустин – 100 мг/м² внутрь в 1 день, каждые 6 недель
- 4.4. Темозоломид - 150 мг мг/м²/сутки внутрь 1-5 дни + Цисплатин – 20 мг/ мг/м²/сутки внутривенно 1-5 дни, каждые 4 недели

5. Меланома с мутацией V600E, V600K, B-raf :

- 5.1. Вемурафениб – 960 мг x 2 раза в сутки, внутрь, ежедневно
- 5.2. Дабрафениб — 150 мг x 2 раза в сутки, внутрь, ежедневно
- 5.3. Дабрафениб — 75-150 мг x 2 раза в сутки, внутрь, ежедневно + Траметиниб — 2 мг в сутки, внутрь, ежедневно

6. Рак почки

- 6.1. Сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь, ежедневно 1-28 дней, интервал между циклами – 2 недели (в I линии лечения)
- 6.2. Пазопаниб – 800 мг/сутки, ежедневно (в I линии лечения)
- 6.3. Сорафениб – 800 мг/сутки, ежедневно (в I линии лечения)
- 6.4. Темсиролимус – 25 мг внутривенно, 1 раз в неделю (у больных несветлоклеточным раком почки)
- 6.5. Бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно, 1 раз в 2 недели (в сочетании с альфа-интерфероном)
- 6.6. Эверолимус – 10 мг/сутки внутрь, ежедневно
- 6.7. Акситиниб – 10 мг/сутки внутрь, ежедневно

7. Колоректальный рак

- 7.1. Капецитабин – 2000-2500 мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 недели
- 7.2. Схема XelOx: Капецитабин 2000 мг/м²/сутки внутрь 1-14 дни + Оксалиплатин – 130 мг/м² внутривенно в 1 день, каждые 3 недели
- 7.3. Схема Folfiri: Иринотекан – 180 мг/м² внутривенно в 1 день + Лейковорин – 200 мг/м² внутривенно (инфузия – 2 часа) в 1 день + 5-Фторурацил – 400 мг/м² внутривенно струйно в 1 день + 5-Фторурацил – 2400 мг/м² внутривенно (инфузия – 46 часов). Курсы химиотерапии – каждые 2 недели
- 7.4. Ралтитрексид – 3 мг/м² внутривенно, 1 раз в 3 недели
- 7.5. Таргетная терапия:
- 7.6. Цетуксимаб – 400 мг/м² внутривенно (1-я инфузия), далее – еженедельно в дозе 250 мг/м²
- 7.7. Панитумумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели
- 7.8. Бевацизумаб – 7,5 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели, или 5 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели

Библиография

1. David W. Andrews, Charles B. Scott, Paul W. Sperduto, Adam E. Flanders, Laurie E. Gaspar, Michael C. Schell, Maria Werner-Wasik, William Demas, Janice Ryu, Jean-Paul Bahary, Luis Souhami, Marvin Rotman, Minesh P. Mehta, Curran, Walter J Jr, Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet*. – 2004. – Т. 363. № 9422. С. 1665–1672.
2. Kathryn E. Banfill, Peter J. Bownes, St Clair, Shaun E, Carmel Loughrey, Paul Hatfield, Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: impact of cerebral disease burden on survival // *British journal of neurosurgery*. – 2012. – Т. 26. № 5. С. 674–678.
3. Barker, Fred G 2nd, Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload // *Cancer*. – 2004. – Т. 100. № 5. С. 999–1007.
4. Jill S. Barnholtz-Sloan, Andrew E. Sloan, Faith G. Davis, Fawn D. Vigneau, Ping Lai, Raymond E. Sawaya, Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2004. – Т. 22. № 14. С. 2865–2872.
5. A. K. Bhatnagar, D. Kondziolka, L. Dade Lunsford, John C. Flickinger, Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery // *Technology in cancer research & treatment*. – 2007. – Т. 6. № 3. С. 153–160.
6. Ajay K. Bhatnagar, John C. Flickinger, Douglas Kondziolka, L. Dade Lunsford, Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2006. – Т. 64. № 3. С. 898–903.
7. State of gammaknife radiosurgery. / Сост. Bodo Lippitz, M. D. Ian Paddick, MS. – 80 с.

8. Eric L. Chang, Jeffrey S. Wefel, Moshe H. Maor, Hassenbusch, Samuel J 3rd, Anita Mahajan, Frederick F. Lang, Shiao Y. Woo, Leni A. Mathews, Pamela K. Allen, Almon S. Shiu, Christina A. Meyers, A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone // *Neurosurgery*. – 2007. – T. 60. № 2. C. 277-83; discussion 283-4.
9. Won Seok Chang, Hae Yu Kim, Jin Woo Chang, Yong Gou Park, Jong Hee Chang, Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – 113 Suppl. C. 73–78.
10. J. Y. Delattre, G. Krol, H. T. Thaler, J. B. Posner, Distribution of brain metastases // *Archives of neurology*. – 1988. – T. 45. № 7. C. 741–744.
11. Peter W. Hanson, Ameer L. Elaimy, Wayne T. Lamoreaux, John J. Demakas, Robert K. Fairbanks, Alexander R. MacKay, Blake Taylor, Barton S. Cooke, Sudheer R. Thumma, Christopher M. Lee, A concise review of the efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases // *World journal of surgical oncology*. – 2012. – T. 10. C. 176.
12. Grant K. Hunter, John H. Suh, Alwyn M. Reuther, Michael A. Vogelbaum, Gene H. Barnett, Lilyana Angelov, Robert J. Weil, Gennady Neyman, Samuel T. Chao, Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2012. – T. 83. № 5. C. 1394–1398.
13. Norbert Kased, Devin K. Binder, Michael W. McDermott, Jean L. Nakamura, Kim Huang, Mitchel S. Berger, William M. Wara, Penny K. Sneed, Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2009. – T. 75. № 4. C. 1132–1140.
14. R. E. Langley, R. J. Stephens, M. Nankivell, C. Pugh, B. Moore, N. Navani, P. Wilson, C. Faivre-Finn, R. Barton, Parmar, M K B, P. M. Mulvenna, Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. – 2013. – T. 25. № 3. C. e23-30.
15. Alexander Muacevic, Berndt Wowra, Axel Siefert, Joerg-Christian Tonn, Hans-Jakob Steiger, Friedrich W. Kreth, Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial // *Journal of neuro-oncology*. – 2008. – T. 87. № 3. C. 299–307.
16. Sun Ha Paek, Paul B. Audu, Michael R. Sperling, Joon Cho, David W. Andrews, Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques // *Neurosurgery*. – 2005. – T. 56. № 5. C. 1021-34; discussion 1021-34.
17. Sun Ha Paek, Paul B. Audu, Michael R. Sperling, Joon Cho, David W. Andrews, Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques // *Neurosurgery*. – 2005. – T. 56. № 5. C. 1021-34; discussion 1021-34.
18. R. A. Patchell, P. A. Tibbs, W. F. Regine, R. J. Dempsey, M. Mohiuddin, R. J. Kryscio, W. R. Markesbery, K. A. Foon, B. Young, Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // *JAMA : the journal of the American Medical Association*. – 1998. – T. 280. № 17. C. 1485–1489.
19. R. A. Patchell, P. A. Tibbs, W. F. Regine, R. J. Dempsey, M. Mohiuddin, R. J. Kryscio, W. R. Markesbery, K. A. Foon, B. Young, Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // *JAMA*. – 1998. – T. 280. № 17. C. 1485–1489.
20. Paula D. Robinson, Steven N. Kalkanis, Mark E. Linskey, P. Lina Santaguida, Methodology used to develop the AANS/CNS management of brain metastases evidence-based clinical practice parameter guidelines // *Journal of neuro-oncology*. – 2010. – T. 96. № 1. C. 11–16.
21. Mark A. Rockoff, Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases // *The New England journal of medicine*. – 2010. – T. 363. № 6. C. 592; author reply 592-3.

22. Paul W. Sperduto, Samuel T. Chao, Penny K. Sneed, Xianghua Luo, John Suh, David Roberge, Amit Bhatt, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen Shih, John Kirkpatrick, Amanda Schwer, Laurie E. Gaspar, John B. Fiveash, Veronica Chiang, Jonathan Knisely, Christina Maria Sperduto, Minesh Mehta, Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2010. – T. 77. № 3. C. 655–661.
23. Andreas M. Stark, Hauke Tscheslog, Ralf Buhl, Janka Held-Feindt, H. Maximilian Mehdorn, Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients // *Neurosurgical review*. – 2005. – T. 28. № 2. C. 115–119.
24. John H. Suh, Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases // *The New England journal of medicine*. – 2010. – T. 362. № 12. C. 1119–1127.
25. C. J. Vecht, H. Haaxma-Reiche, E. M. Noordijk, G. W. Padberg, J. H. Voormolen, F. H. Hoekstra, J. T. Tans, N. Lambooi, J. A. Metsaars, A. R. Wattendorff, Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? // *Annals of neurology*. – 1993. – T. 33. № 6. C. 583–590.