

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-141-154

Цитирование: Насхлеташвили Д. Р., Банов С. М., Бекашев А. Х., Голанов А. В., Зайцев А. М., Кобяков Г. Л. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению пациентов с метастазами в головном мозге. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 141–154.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Коллектив авторов: Насхлеташвили Д. Р., Банов С. М., Бекашев А. Х., Голанов А. В., Зайцев А. М., Кобяков Г. Л., Пронин А. И., Смолин А. В.

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, таргетная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, радиотерапия, стереотаксическая радиотерапия, радиохирургия, нейрохирургическое лечение

ОБЩИЕ ДАННЫЕ

По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет 10–17% всех случаев онкологических заболеваний.

Ежегодный показатель частота поражения головного мозга зависит от локализации первичного очага и составляет в целом по популяции при локализованных формах мелко-клеточного рака легких (МРЛ) — 15,8%, меланомы — 0,6%, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) — 14,4%, HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) — 1,1%, тройном негативном фенотипе РМЖ — 0,7%, рака почки — 1,5%.

При генерализованной форме заболевания частота МГМ составляет при МРЛ — 23,5%, меланоме — 28,2%, НМРЛ — 26,8%, HER2-положительном РМЖ — 11,5%, тройном негативном РМЖ — 11,4%, рак почки — 10,9%.

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 головного мозга: в паренхиме, в твердой или мягкой мозговой оболочках, в субарахноидальном пространстве и желудочках головного мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80–85%, метастазы в мозжечке — 10–15%, в стволе мозга — 3–5%, в мозговых оболочках — 1–2%.

Скрининг метастазов в головном мозге

- Скрининг МГМ следует рассматривать для пациентов с МРЛ любой стадии, НМРЛ (начиная со II стадии) и с меланомой (начиная с III стадии)
- МРТ головного мозга следует проводить пациентам с наличием клинических симптомов повышенного внутричерепного давления, судорог или при появлении новых неврологических нарушений.

1. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Общая выживаемость пациентов с МГМ и планирование лечения зависят от ряда клинических факторов (возраст пациента, общее состояние, неврологический дефицит), биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (количество и объем метастазов и их локализация), наличия масс-эффекта и активности экстракраниального опухолевого процесса.

В настоящее время общепринятой шкалой для оценки прогноза больных с МГМ являются шкала прогноза общей выживаемости GPA (онлайн калькулятор на сайте <http://brainmetgpa.com>).

Целесообразно выделять:

- группу благоприятного прогноза общей выживаемости: 6 и более мес. по шкале GPA, отсутствие или стабилизация экстракраниальных метастазов, наличие резервов эффективной лекарственной терапии;
- группу неблагоприятного прогноза общей выживаемости: меньше 6 мес. по шкале GPA, экстракраниальная прогрессия, отсутствие резервов лекарственной терапии.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Метастатическое поражение головного мозга — это всегда IV стадия опухолевого процесса, по классификации TNM соответствует M1 независимо от значения индексов «Т» и «N».

В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:

- одиночный МГМ, в т. ч. солитарный МГМ (в случае отсутствия других отдаленных метастазов);
- олигометастатическое поражение головного мозга: 2–4 очага в головном мозге;
- множественные метастазы: ≥ 5 очагов в головном мозге.

В зависимости от макроструктуры МГМ могут быть солидной, кистозной и кистозно-солидной структуры.

3. ДИАГНОСТИКА

Обследование пациентов с МГМ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению первичного опухолевого очага, метастазирующего в головной мозг.

Дополнительно рекомендуется проведение:

- неврологического осмотра;
- офтальмологического осмотра с оценкой симптомов внутричерепной гипертензии;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- КТ с контрастированием (с шагом 1 мм) для диагностики метастатического поражения головного мозга рекомендуется только при наличии противопоказаний к проведению МРТ.

МРТ головного мозга выполняется в следующих режимах: до в/в введения контрастного вещества в режимах T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), T2, ДВИ, FLAIR (толщина среза 3–5 мм). После в/в введения контрастного вещества: T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1–1,5 мм), 3D T1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы с применением технологии изотропного вокселя (1 мм×1 мм×1 мм), режим 3D SPGR с контрастированием.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Алгоритм лечения пациентов с МГМ формируется на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 г. N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях») с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога, на котором определяется объем и последовательность различных вариантов локального (нейрохирургия и/или радиотерапия) и системного (противоопухолевого, симптоматического, противоотечного и противосудорожного) лечения.

Алгоритм лечения разрабатывается индивидуально с учетом следующих факторов:

- распространенность экстракраниальных метастазов, наличие/отсутствие их контроля;
- наличие/отсутствие резервов противоопухолевой лекарственной терапии;
- биологические характеристики первичной опухоли и МГМ;
- размер МГМ: в максимальном измерении до 2 см (небольшие), 2 см и более (крупные);
- объем метастатического поражения головного мозга: одиночный метастаз, ограниченное метастатическое поражение (2–4 очага), множественные метастазы (5 и более очагов), диссеминированное поражение головного мозга (поражение по типу милиарного без возможности выделения целевого объема для проведения стереотаксической радиотерапии); лептоменингеальное поражение головного мозга;
- функциональный статус пациента, обусловленный опухолевым процессом (индекс Карновского больше/меньше 70%);
- прогноз общей выживаемости: больше или меньше 6 мес. по шкале GPA (онлайн калькулятор на сайте <https://brainmetgpa.com/>);
- локализация МГМ в функционально значимых зонах мозга;
- наличие или отсутствие неврологической симптоматики, обусловленной метастатическим поражением головного мозга.

Вариантами лечения пациентов с МГМ являются:

- нейрохирургическая резекция;
- радиотерапия:
 - СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования;
 - ОВГМ;
- противоопухолевая лекарственная терапия;
- стероидная, противосудорожная терапия;
- симптоматическое лечение.

4.1. Нейрохирургия

Нейрохирургическую резекцию следует рассматривать у пациентов с первично выявленными или рецидивирующими симптоматическими (или асимптомными $\geq 2,0$ см в максимальном измерении) МГМ. Нейрохирургическая резекция может быть предложена пациентам с учетом следующих факторов:

- наличие МГМ без первично выявленного очага: нейрохирургическая резекция является оптимальным методом верификации диагноза и удаления опухоли;
- наличие крупных (более 2,0 см в диаметре) МГМ: нейрохирургическая резекция — оптимальной метод для обеспечения локального контроля;
- наличие МГМ любых размеров с симптоматикой внутричерепной гипертензии или масс-эффекта: нейрохирургическое лечение позволяет быстро редуцировать неврологическую симптоматику и улучшить состояние пациента;
- наличие клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (локальный рецидив после стереотаксической радиотерапии, симптоматический радионекроз, резистентный к проводимой лекарственной терапии).

Необходимым условием проведения нейрохирургической резекции является локализация метастатического очага в зонах мозга, где его удаление не сопровождается развитием/нарастанием неврологического дефицита.

Лучшие показатели общей выживаемости достигаются у пациентов с функциональным статусом по шкале Карновского $\geq 80\%$ и контролем экстракраниального опухолевого процесса.

При наличии первично выявленных или рецидивирующих МГМ целесообразно проводить нейрохирургическую резекцию в комбинации со стереотаксической радиотерапией (предоперационная радиохирургия или послеоперационная СТР ложа удаленного метастатического очага) для снижения риска локального рецидива.

Целесообразно проведение КТ головного мозга в сочетании или без контрастирования в течение 24–48 часов после нейрохирургической резекции для диагностики послеоперационного кровоизлияния.

4.2. Радиотерапия

Радиотерапию следует рассматривать у пациентов с первично выявленными МГМ в самостоятельном варианте лечения или как компонент комбинированного/комплексного варианта лечения, а также у пациентов с интракраниальной прогрессией (локальные рецидивы или развитие новых (дистантных) метастазов) после ранее проведенного лечения.

Вариантами радиотерапии МГМ являются СРТ и ОВГМ. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии (1 фракция) или гипофракционирования (от 3 до 7 фракций) и используется в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с ОВГМ или нейрохирургией.

- Не рекомендуется проведение радиотерапии у пациентов с бессимптомными МГМ, низким функциональным статусом (индекс Карновского $\leq 50\%$) или у пациентов

с индексом Карновского <70%, экстракраниальной прогрессией болезни и отсутствием резервов лекарственной противоопухолевой терапии. Проведение радиотерапии противопоказано при наличии симптомов внутричерепной гипертензии, неконтролируемом судорожном синдроме и неконтролируемых психических расстройствах.

Выбор режима фракционирования СРТ зависит от дозовой нагрузки на нормальную ткань мозга, которая определяется количеством и размерами МГМ. СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при подведении очаговой дозы 20–24 Гр объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр, не превышает 10 см^3 ($V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$). Для любых МГМ, при которых $V_{12\text{Гр}} > 10 \text{ см}^3$, показано проведение СРТ в режиме гипофракционирования.

У пациентов с наличием от 1 до 4 метастазов в головном мозге и благоприятным прогнозом общей выживаемости (≥ 6 мес.) рекомендуется:

- СРТ в режиме радиохирургии при наличии метастатических очагов в головном мозге максимальным размером 2 см и меньше

СРТ в режиме радиохирургии является оптимальной лечебной опцией у пациентов с очагами <2 см в максимальном измерении и реализуемой очаговой дозой радиации 20–24 Гр. У пациентов с очагами ≥ 2 см в максимальном измерении СРТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при очаговой дозе радиации не ниже 20 Гр, объем нормальной ткани мозга, облученной дозой 12 Гр не превышает 10 см^3 ($V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$)

- СРТ в режиме гипофракционирования при наличии: метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром 2 см и больше и противопоказаний к нейрохирургическому лечению.

СРТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием очагов ≥ 2 см в максимальном измерении либо при наличии очагов, локализованных в критических структурах мозга (зрительные тракты, ствол головного мозга и пр.). Рекомендуемыми режимами гипофракционирования являются 3 ежедневные фракции по 8 Гр/9 Гр, 5 фракций по 6 Гр и 7 фракций по 5 Гр. При проведении гипофракционирования необходимо учитывать, что объем 10 см^3 нормальной ткани мозга не должен быть облучен дозой выше 19,2 Гр (за 3 фракции), 23,4 Гр (за 5 фракций) и 26,5 Гр (за 7 фракций).

- У пациентов с наличием от 5 и более МГМ и благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется СРТ в режиме радиохирургии и/или гипофракционирования и/или ОБГМ.

У пациентов с множественными МГМ, благоприятным прогнозом общей выживаемости СРТ в режиме радиохирургии или радиотерапии в самостоятельном варианте лечения является предпочтительной лечебной опцией. Необходимо регулярное проведение МРТ головного мозга (1 раз в 2–3 месяца) для раннего выявления интракраниальной прогрессии и проведения повторного локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия).

- ОБГМ в самостоятельном варианте лечения рекомендуется проводить у пациентов с прогрессирующим множественным, диссеминированным или лептоменингеальным поражением головного мозга, при котором невозможно проведение СРТ и нейро-

хирургии, а также в случае неэффективности противоопухолевой лекарственной терапии и отсутствия резервов системного лечения.

Стандартные суммарные дозы ОВГМ — 20 Гр (за 5 ежедневных фракций), 30 Гр (за 10 ежедневных фракций), 37,5 Гр (за 15 ежедневных фракций).

У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется ОВГМ на фоне приема мемантина и с дозовой разгрузкой гиппокампа (при условии, что метастазы в пределах 5 мм от гиппокампа отсутствуют).

Для пациентов с неблагоприятным прогнозом ОВ (< 6 мес.) и симптоматическими МГМ возможно проведение короткого курса ОВГМ — 20 Гр за 5 фракций.

У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости после нейрохирургической резекции рекомендуется послеоперационная СРТ ложа удаленных очагов в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования после нейрохирургической операции проводится в интервале от 4 до 6 недель после операции.

У пациентов, которым планируется нейрохирургическая резекция МГМ, предоперационная радиохирургия может быть альтернативой послеоперационной СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется проведение симптоматического лечения.

В отдельных клинических ситуациях возможно проведение локального лечения (нейрохирургия и/или радиотерапия) с целью коррекции неврологических расстройств. Решение о проведении локального лечения у пациентов с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом потенциальной клинической эффективности и возможных лечебных рисков для пациента.

У пациентов с крупными МГМ (или очагами любого размера с перифокальным отеком), у которых планируется проведение противоопухолевой лекарственной терапии препаратами с установленной эффективностью в ЦНС, рекомендуется проведение предварительной локальной терапии (нейрохирургия или СРТ).

У пациентов с крупными МГМ (или МГМ любого размера с перифокальным отеком) BRAF позитивной меланомы, требующей назначения стероидной терапии, при отсутствии угрожающих жизни неврологических расстройств и невозможности проведения локального лечения (нейрохирургия, СРТ), возможно проведение комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами на первом этапе лечения.

4.3. Противоопухолевая лекарственная терапия

Противоопухолевое лекарственное лечение у пациентов с впервые выявленными МГМ является основным лечением, цель которого заключается в обеспечении контроля экстракраниальных очагов, снижении риска развития новых МГМ, а также лечении уже существующих МГМ в отдельных клинических ситуациях. Противоопухолевое лекарственное лечение МГМ проводится по схемам, рекомендованным для лечения соответствующего первичного опухолевого очага с учетом биологических характеристик опухоли.

В случае выявления МГМ на фоне отсутствия, стабилизации (или регрессии) экстракраниальных метастазов вследствие эффективной противоопухолевой лекарственной терапии целесообразно проведение локального лечения МГМ в соответствии с текущими клиническими рекомендациями и сохранение режима проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

В случае выявления МГМ (или появления новых (дистантных) метастатических очагов в головном мозге) и прогрессирования экстракраниальных метастазов на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется изменение режима системного лечения. Предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.

При наличии у пациентов небольших по размеру МГМ (до 2 см в максимальном измерении), без перифокального отека рекомендуется проведение только системной противоопухолевой терапии (ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия) в первой линии лечения в следующих клинических ситуациях:

- при наличии метастазов НМРЛ с мутацией EGFR: рекомендуется назначение осимертиниба;
- при наличии метастазов НМРЛ с транслокацией ALK: рекомендуется назначение лорлатиниба, алектиниба, бригатиниба или церитиниба;
- при наличии PD-L1 позитивных метастазов НМРЛ (при отсутствии EGFR мутации и ALK транслокации): рекомендуется назначение монотерапии пембролизумабом при условии, что экспрессия PD-L1 $\geq 50\%$, и пембролизумаба в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины при наличии экспрессии PD-L1 $< 50\%$;
- при наличии асимптомных метастазов меланомы в головном мозге рекомендуется назначение комбинации ипилиумаба и ниволумаба (для всех пациентов, независимо от статуса BRAF) или комбинации «дабрафениб+траметиниб» или «атезолизумаб+вемурафениб+кобиметиниб» при наличии мутации BRAF-V600E в опухоли (для пациентов с симптомными метастазами меланомы в головном мозге или с лептоменингеальным поражением);
- при наличии метастазов HER2-положительного РМЖ рекомендуется назначение доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба в первой линии лечения, трастузумаба эмтанзина (во второй линии лечения). В дальнейшем возможно проведение терапии трастузумабом в сочетании с химиотерапией, или комбинации лапатиниба и капецитабина.

В других клинических ситуациях противоопухолевое лекарственное лечение может быть назначено:

- у пациентов с МГМ тройного негативного РМЖ, прогрессирующими после локального лечения, рекомендуется назначение капецитабина, эрибулина, карбоплатина, бевацизумаба
- у пациентов с МГМ люминального HER-2-негативного рака рекомендуется сочетание гормонотерапии и ингибиторов CDK 4/6 (абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб).

У пациентов с интракраниальной прогрессией с исчерпанными резервами локального лечения предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.

Таблица 1. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии с установленной активностью в отношении метастазов в головном мозге.

Метастазы меланомы	
вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + кобиметинибом 60 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 4 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности
дабрафениб + траметиниб	дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг/сут. внутрь ежедневно, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	Первый цикл — вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + кобиметиниб 60 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 4 нед., далее — вемурафениб 720 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + кобиметиниб 60 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 4 нед. + атезолизумаб — 840 мг внутривенно каждые 2 недели, до прогрессирования или неприемлемой токсичности
ипилимумаб + ниволумаб	ипилимумаб 3 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 4 введения + ниволумаб 1 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. 4 введения; далее ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. (или 480 мг в/в каждые 4 нед.) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
темозоломид + цисплатин (при отсутствии BRAF мутации и наличии симптомных МГМ и невозможности проведения СРТ)	темозоломид 150 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² /сутки, в/в, в 1–5-й дни, каждые 4 нед., до 6 циклов
В случае одновременного проведения радиотерапии МГМ для снижения риска постлучевых осложнений рекомендуется прервать прием BRAF/MEK ингибиторов не менее чем за 3 дня до начала радиотерапии и возобновить не ранее чем через 3 дня после ее окончания	
Метастазы МРЛ	
этопозид + карбоплатин	этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов
этопозид + цисплатин	этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов
иринотекан + цисплатин	иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов
топотекан	топотекан 1,5 мг/м ² /сутки, в/в в 1–5-й дни каждые 3 нед., до 6 курсов
Топотекан — препарат второй линии терапии. Профилактическое ОВГМ (разовая доза 2,5 Гр 10 фракций) проводится при отсутствии МГМ, после 4–6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии, в случае достижения полной или частичной регрессии.	

Метастазы НМРЛ (аденокарцинома с наличием активирующих мутаций (транслокаций) EGFR/ALK/ROS1)	
осимертиниб (есть мутация EGFR)	осимертиниб 80 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) и наличии в опухоли мутации T790M)
гефитиниб (есть мутация EGFR)	гефитиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
эрлотиниб (есть мутация EGFR)	эрлотиниб 150 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
афатиниб (есть мутация EGFR)	афатиниб 40 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
алектиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	алектиниб 1200 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов ALK (кризотиниб, церитиниб)
лорлатиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	лорлатиниб 100 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности (I или II линии лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов ALK кризотиниба, церитиниба)
церитиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
кризотиниб (есть транслокация ALK/ROS1)	кризотиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
<p>НМРЛ с мутациями в 19, 21 экзонах: осимертиниб более эффективен, чем ингибиторы тирозинкиназы EGFR первого поколения в I и II линиях терапии пациентов с метастазами НМРЛ в головном мозге. Афатиниб является препаратом выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18 экзоне и при некоторых вариантах мутаций в 20 экзоне. Алектиниб и лорлатиниб в исследовании III фазы продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с кризотинибом и является препаратом выбора при ALK-позитивном раке лёгкого с МГМ в I и II линиях терапии. Иммунотерапия ограниченно эффективна у пациентов с наличием активирующих мутаций</p>	
НМРЛ: плоскоклеточный рак	
Противоопухолевая лекарственная терапия проводится в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению НМРЛ + локальное лечение МГМ в соответствии с текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
Метастазы РМЖ	
Лечение в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению РМЖ + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	
Метастазы рака почки	
Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака почки + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с МГМ	

- Частота объективных ответов при применении сунитиниба в самостоятельном варианте лечения составляет около 12%; применение рецепторных ингибиторов тирозинкиназ VEGF может сопровождаться более высоким риском интракраниальных кровоизлияний
- Иммунотерапия обладает ограниченной эффективностью при метастазах рака почки в головном мозге, частота объективных ответов в монотерапии не превышает 11–12%, однако комбинация «ниволумаб + ипилиумаб» демонстрирует более высокую частоту интракраниальных ответов (32%)
- Имеются клинические данные об увеличении общей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головном мозге в случае комбинации таргетной терапии и стереотаксической ЛТ.

Метастазы колоректального рака

Лечение в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению метастатического колоректального рака + локальное лечение МГМ в соответствии текущими Клиническими рекомендациями по лечению МГМ

- Следует включить в режим противоопухолевой лекарственной терапии МКА (анти-VEGF или анти-EGFR) согласно текущим Клиническим рекомендациям по проведению противоопухолевой лекарственной терапии метастатического колоректального рака
- Целесообразно определение HER2-статуса в опухоли с последующим решением вопроса о целесообразности анти-HER2-блокады
- Целесообразно определение MSI в опухоли с последующим решением вопроса о целесообразности иммунотерапии (блокаторы PD-1 ± CTLA4).

4.4. Стероидная, противоотечная и противосудорожная терапия

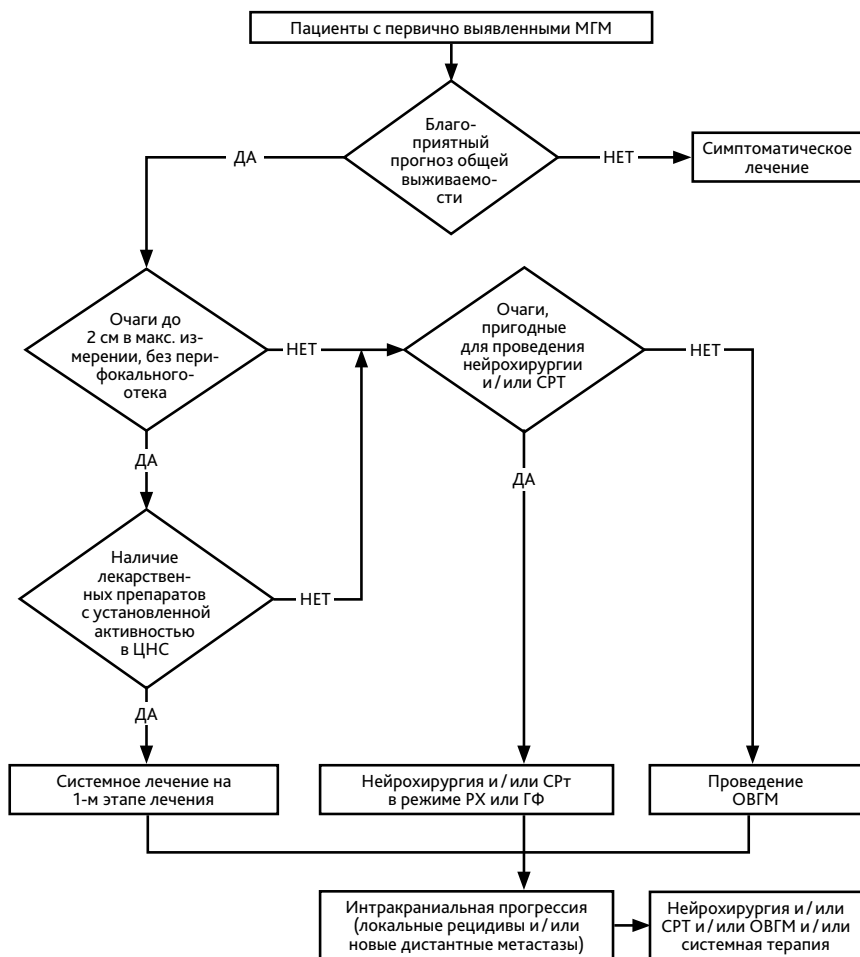
Целью терапии ГКС является временное уменьшение степени выраженности симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления вследствие перифокального отека вокруг метастатических очагов.

- Не рекомендуется проведение терапии ГКС у пациентов с МГМ без клинических симптомов и без проявлений масс-эффекта.
- У пациентов с МГМ и умеренно выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом, рекомендуется проведение терапии ГКС (дексаметазон) для ликвидации или временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Доза ГКС должна быть минимально достаточной для купирования симптомов и обычно составляет 4–8 мг/сут.
- У пациентов с МГМ и выраженными симптомами, связанными с масс-эффектом, рекомендуется назначение ГКС (дексаметазон) для временного облегчения симптомов, связанных с повышением внутричерепного давления и вторичным отеком мозга. Начальная доза дексаметазона — от 8–12 мг/сут.

ГКС рекомендуется принимать внутрь или вводить парентерально (в/м) 1–2 раза в сутки с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов.

Дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более, основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии; прием ГКС необходимо сочетать с приемом гастропротекторов, с контролем гликемии. Возможно дополнительное назначение осмотических диуретиков (под контролем водно-электролитного баланса).

- Рекомендуется проведение терапии бевацизумабом при наличии стойкого или нарастающего симптоматического отёка и/или радионекроза, резистентного к терапии ГКС.
 - При проведении иммунотерапии (блокаторы CTLA4, PD1, PD-L1) рекомендуется не превышать дозу дексаметазона 4 мг в сутки. Альтернативным вариантом противоточечной терапии в этой клинической ситуации является назначение бевацизумаба.
 - Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели, не менее 3 месяцев лечения, лечение проводится до регресса неврологических симптомов или улучшения рентгенологической картины.
 - В случае наличия у пациентов эпилептического синдрома (в т. ч. в анамнезе) рекомендуется назначение противосудорожных препаратов.
- Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с МГМ представлен на рис. 1.



МГМ — метастазы в головном мозге, ЦНС — центральная нервная система, СРТ — стереотаксическая радиотерапия, РХ — стереотаксическая радиотерапия в режиме радиохирургии, ГФ — стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования, ОВГМ — облучение всего головного мозга.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

5. ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ

Метастатическое лептоменингеальное поражение (ЛМП) диагностируется приблизительно у 10% пациентов с распространенным онкологическим заболеванием. Типичными клиническими проявлениями ЛМП у онкологических пациентов являются неврологические симптомы со стороны черепно-мозговых нервов, корешковые боли, синдром конского хвоста, нарушения слуха и зрения, сенсомоторная симптоматика и другие. У пациентов с рентгенологической картиной ЛМП рекомендуется исследование спинномозговой жидкости для цитологического подтверждения диагноза ЛМП.

- У пациентов с метастатическим поражением оболочек головного мозга, благоприятным прогнозом общей выживаемости, без выраженного неврологического дефицита рекомендуется проведение ОВГМ.

Возможно проведение СРТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования по поводу ЛМП, которое обуславливает неврологическую симптоматику. ОВГМ применяется при прогрессирующем на фоне противоопухолевой лекарственной терапии распространенном ЛМП.

В случае ЛМП вопрос о проведении интратекальной противоопухолевой лекарственной терапии рассматривается на мультидисциплинарном консилиуме у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг (метотрексат).

У пациентов HER-2 положительным раком молочной железы возможно проведение интратекальной терапии трастузумабом (по 150 мг интратекально 1 раз в 3 недели), с частотой объективных ответов до 66,6% и клиническим улучшением состояния у 77,7% пациентов, с увеличением времени до прогрессирования болезни с 6,4 мес. до 11,1 мес.

Схема интратекальной терапии метотрексатом: метотрексат — по 15 мг интратекально 2 раза в неделю (в первый месяц терапии), далее — по 15 мг интратекально 1 раз в неделю (во второй месяц терапии), далее — поддерживающая терапия (по 15 мг интратекально 1 раз в 4 недели). Лечение должно проводиться в медицинских центрах, имеющих опыт проведения интратекальной ХТ.

- У пациентов с метастатическим поражением оболочек головного мозга, неблагоприятным прогнозом общей выживаемости, наличием неврологического дефицита и энцефалопатии рекомендуется проведение симптоматической терапии.

Оценка эффективности лечения МГМ проводится по критериям RANO (табл. 2). Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2–3 цикла ХТ или каждые 2–3 мес. таргетной/иммунной терапии.

Таблица 2. Оценка эффективности лечения пациентов с МГМ.

Признак	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессия
Измеряемые очаги	Нет	Уменьшение на 30% и более суммы наибольших размеров относительно исходного уровня	Уменьшение менее чем на 30% или увеличение не более чем на 20% суммы наибольших размеров относительно исходного уровня	Увеличение более чем на 20% суммы наибольших размеров относительно исходного уровня
Неизмеряемые очаги	Нет	Стабилизация или уменьшение	Стабилизация или уменьшение	Увеличение
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Есть
Потребность в терапии ГКС	Нет	Стабилизация дозы или уменьшение	Стабилизация дозы или уменьшение	Не имеет значения
Функциональный статус	Стабилизация или улучшение	Стабилизация или улучшение	Стабилизация или улучшение	Ухудшение
Требуется для регистрации ответа	Все признаки	Все признаки	Все признаки	Любой из перечисленных признаков

6. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность наблюдения после лечения по поводу МГМ: первые 1–2 года — каждые 3 мес., 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес.

При высоком риске рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен. МРТ головного мозга с контрастным усилением выполняется каждые 3 мес. Обследование с целью оценки экстракраниального статуса болезни выполняется в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению первичного заболевания, ставшего источником метастазирования в головной мозг.