



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных  
метастазов злокачественных опухолей**

**Утверждено  
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):**

**Алешин В.А., Бекашев А.Х., Белов Д.М., Карахан В.Б., Медведев С.В.,  
Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р.**

Метастазы в головном мозге занимают особое место в онкологии, что связано со своеобразными условиями развития стремительно прогрессирующего очага в замкнутом внутричерепном пространстве (быстрое нарушение жизненно важных функций при сохранении компенсаторных возможностей). Частота весьма высока (улучшение методов нейровизуализации и выживаемости онкологических больных). Пессимизм онкологов и нейрохирургов при встрече с больными с церебральными метастазами рака связан с различными факторами: тяжелое состояние пациентов, наличие экстракраниальных поражений, высокий процент локальных рецидивов после хирургического лечения, но развитие в последние годы новых хирургических технологий, появление новых лекарственных препаратов и усовершенствование методов радиологического лечения позволяют по-другому взглянуть на проблему. Оказание высокотехнологичной помощи приводит к увеличению 5-летней ОВ, к социальной адаптации пациентов, в некоторых случаях удается добиться клинического излечения. Метастазы в головном мозге отмечены у 20–25% онкологических больных<sup>1</sup> и встречаются в 10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС. Наиболее частые источниками метастазирования – рак легкого, рак почки, рак молочной железы, меланома, колоректальный рак.

Дебют неврологических нарушений различный:

опухолеподобный (общемозговые и очаговые симптомы нарастают на протяжении нескольких дней или недель);

---

<sup>1</sup> В РФ нет статистики частоты поражения головного мозга метастазами рака, но, принимая во внимание усредненные данные, получаем условную цифру 45,8 на 100 000 населения. Это около 70 000 человек в год.

апоплексический (имитирует инсульт, очаговые симптомы (афазия, гемипарез, фокальные эпилептические приступы и др.) возникают остро и обусловлены кровоизлиянием в метастаз или окклюзией мозгового сосуда метастатическим эмболом;

ремиттирующий (общемозговые и очаговые симптомы имеют волнообразное течение, напоминающее сосудистый или воспалительный процесс).

Клиника обусловлена сочетанием очаговых и общемозговых симптомов и зависит от локализации метастазов, их размеров и степени выраженности перифокального отека (головная боль – 40-50%, гемипарез – 20%, нарушения когнитивной функции и поведения – 14%, фокальные или генерализованные судорожные приступы – 12%, атаксия и другие симптомы – 16%, бессимптомное течение, метастазы выявляют лишь при выполнении контрольного КТ или МРТ. Перифокальный отек, повышение ВЧД, общемозговые симптомы (головная боль, нередко диффузная, усиливающаяся при перемене положения головы и туловища и сочетающаяся с головокружением; тошнота и рвота, застойные диски зрительных нервов). Триада Кушинга: сонливость, угнетенное сознание, двоение в глазах, преходящие эпизоды нарушения зрения, стойкая икота. Критическое повышение внутричерепного давления: увеличение систолического АД, брадикардия и урежение дыхания. ВЧД приводит к диффузной ишемии мозга/транстенториальному вклинению.

#### **Обязательный объем обследования [2].**

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза,
- неврологический осмотр,
- офтальмологический осмотр,

- МРТ головного мозга с контрастным усилением.
- электроэнцефалография (ЭЭГ)
- рентгенография органов грудной клетки,
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов
- сцинтиграфия костей скелета.
- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек,
  - При выявлении первичного висцерального очага – КТ, МРТ зоны поражения;

**При невыявленном первичном очаге [1]:**

- КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза /МР-диффузия всего тела/ПЭТ всего тела;
- колоноскопия, гастроскопия;
- ПЭТ головного мозга;
- опухолевые маркеры – широкий спектр.

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

Лечение метастатических опухолей головного мозга –важно использование мультидисциплинарного подхода, с привлечением различных специалистов (нейрохирургов, химиотерапевтов, радиологов, онкологов) **(стандарт)**. Наиболее важные факторы:

- 1) Морфология опухоли (чувствительность первичной опухоли к лекарственному лечению и лучевой терапии);
- 2) Соматическое состояние больных (включая неврологический дефицит).
- 3) Количество метастатических узлов в головном мозге.
- 4) Размеры метастатических узлов в головном мозге.
- 5) Экстракраниальный опухолевый процесс (первичная опухоль, метастазы в других органах);
- 6) Контроль экстракраниального опухолевого процесса (эффект лекарственной терапии);
- 7) Резектабельность метастазов в головном мозге;
- 8) Отягчающие факторы: опухоли задней черепной ямки; опухолевые узлы, вызывающие нарушения ликвородинамики; супратенториальные опухолевые узлы с выраженной дислокацией; опухолевые узлы с высоким риском вклинения.

На первом этапе:

- 1) Лекарственное лечение (ПМЖ, МРЛ, РЯ), таргетная терапия (ингибиторы EGFR и ALK при НМРЛ с мутациями EGFR и ALK);
- 2) ЛТ на весь головной мозг (множественные метастазы в ГМ, либо единичные радиочувствительные метастазы);

3) стереотаксической радиохирургии (при наличии 1-4 метастатических узлов в головном мозге, при размерах узлов до 3,5 см);

4) хирургического лечения (при солитарных метастазах в головной мозг; или единичных метастазах в головной мозг, в случае контроля экстракраниальных проявлений опухолевого процесса и наличия неврологической симптоматики, при множественном поражении – в случае жизнеугрожающего состояния, вследствие масс-эффекта, кровотечения или гидроцефалии/одно из образований определяет клиническую картину и тяжесть состояния пациента и имеются резервы дальнейшего консервативного лечения.

Выживаемость больных после диагностики церебральных метастазов без лечения составляет 4–6 недель.

Назначение высоких доз глюкокортикоидов продлевает жизнь до 1–2 месяцев.

Облучение головного мозга, без хирургического лечения – 3–6 мес.

Виды оперативных вмешательств: удаление метастаза единым блоком, тотальное фрагментирование, имплантация резервуара Оммаи, субтотальное удаление.

Технику и объем хирургического вмешательства в большей степени определяла структурная организация церебральных метастазов<sup>2</sup>. При крупных метастазах кистозной и солидно-кистозной структуры, применяется имплантация резервуара Оммаи в кистозный компонент опухоли (**опция**) и продолжение консервативного лечения группе пациентов, которые ранее считались инкурабельными.

### **Алгоритм лечения пациентов с единичными метастазами в головном мозге**

---

<sup>2</sup> Принципы хирургического лечения – см. наши публикации.

Агрессивная тактика лечения показана при единичных метастатических очагах, возникших на фоне системного опухолевого процесса, а также при возможности проведения системного лечения. При наличии резектабельных образований:

(1) оперативное лечение с последующим облучением (50,4 Гр за 28 сеансов) всего головного мозга [1 при 1 метастатическом очаге],

(2) стереотаксическая радиохирургия с последующим облучением всего головного мозга [1 при 1 метастатическом очаге],

(3) стереотаксическая радиохирургия без дополнительных методов лечения [2В].

При нерезектабельных образованиях показано облучение всего головного мозга и/или радиохирургическое лечение. Выбор метода зависит от размера опухоли, выраженности симптомов и опыта специалистов лечебного учреждения.

Лечение пациентов с прогрессирующим экстракраниальным заболеванием и предполагаемой продолжительностью жизни не более 3 месяцев должно заключаться в проведении облучения всего головного мозга без оперативного вмешательства.

#### **Алгоритм лечения пациентов с множественными метастазами**

Пациентам с множественными метастазами (>3) следует назначать облучение всего головного мозга, РОД 2-3 Гр, 5 раз в неделю, СОД 40-30 Гр, с последующим стереотаксическим радиохирургическим лечением или без него (зависит от числа метастатических очагов) **(рекомендация)**.



В случае неудовлетворительного неврологического статуса – ускоренный курс лучевой терапии РОД 3 Гр, 5 раз в нед, СОД 30 Гр). Паллиативное оперативное лечение показано в случае жизнеугрожающего состояния, возникшие вследствие масс-эффекта, кровотечения или гидроцефалии, либо когда одно из образований определяет клиническую картину и тяжесть состояния пациента и имеются резервы дальнейшего консервативного лечения пациента после удаления одного из очагов [1]

После окончания лечения с помощью ОБГМ каждые 3 мес в течение 1 года больным следует проводить МРТ с контрастированием [1]. При выявлении рецидива следует назначить адекватное лечение (см. выше)

**Алгоритм лечения при рецидиве церебральных метастазов или появлении новых.**

МРТ– каждые 3 мес в течение 1 года, а затем 1 раз в 6-12 мес [1].

Во время лечения радиологические признаки рецидива могут отсутствовать.

При рецидиве схема лечения зависит от проводившегося ранее: вариант течения заболевания (локальный или системный), так как это также повлияет на тактику ведения.

- (1) оперативное лечение,
- (2) стереотаксическая радиохирургия,
- (3) облучение всего головного мозга
- (4) химиотерапия.

С помощью методов визуализации следует убедиться, что у больного имеется активная опухоль, а не лучевой некроз. Тактика лечения больных с рецидивом, характеризующимся отдаленным метастазированием опухоли в головной мозг, зависит от количества метастатических очагов (1-3 очага или более 3 очагов (также считается ограниченным процессом). ОБГМ в РОД 2-3 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30-40 Гр. Лекарственную

терапию следует проводить всем больным с церебральными метастазами, в том числе, если при множественных метастазах в мозге опухолевый процесс не удастся контролировать с помощью оперативного лечения и радиохирургических методов.

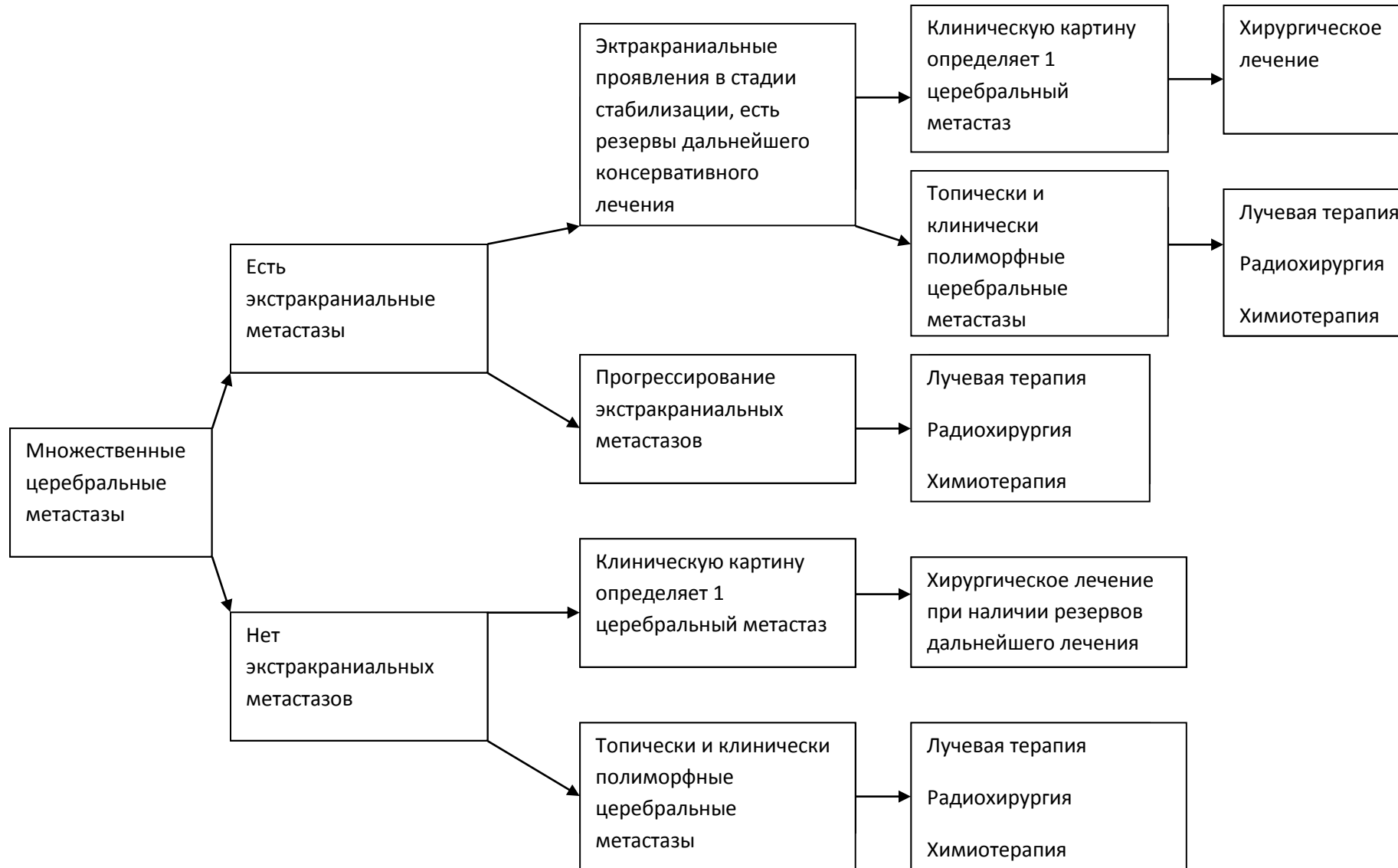
При ограниченном выборе методов лечения пациента с прогрессирующим процессом и поражением ЦНС рекомендуется ОВГМ РОД 2-3 Гр, 5 раз в неделю, СОД 40-30 Гр соответственно (при отсутствии ЛТ в анамнезе). При появлении масс-эффекта рекомендуется оперативное лечение. Повторный курс ЛТ можно назначать только в том случае, если предшествующий курс сопровождался положительным эффектом. Также возможно назначение наилучшей поддерживающей терапии.

Дополнение: при тяжелом соматическом состоянии больных (индекс Карновского < 60 баллов), в случаях, если тяжесть состояния не обусловлена неврологическим дефицитом, показана паллиативная лучевая терапия на весь головной мозг.

**АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ЕДИНИЧНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ.**



# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ



### **Лучевая терапия при метастатическом поражении головного мозга.**

Выбор объема облучения, РОД, СОД, фракционирования, методики радиотерапии при МПГМ является сложной задачей и зависит от: общего состояния пациента, количества метастазов, размера метастатических очагов, локализации, выраженности перифокального отека, наличия и активности первичного опухолевого процесса, наличия экстракраниальных метастазов, гистологического типа опухоли, возраста, выбора пациента.

Прогностические классы (RPA) в зависимости от суммы клинически значимых прогностических факторов:

I (20 %): возраст  $\leq 65$  лет, индекс Карновского  $\geq 70\%$ , контролируемая первичная опухоль, отсутствие экстракраниальных метастазов, МВ 7 мес; при единичных очагах – 13,5 мес; при множественных 6 мес.

III (30 %) индекс Карновского  $< 70\%$  независимо от других факторов: МВ 3 мес.

II класс (50 %): МВ 4,5 месяцев. При единичных очагах 8 мес, при множественных 4 мес.

Показания к проведению стереотаксической радиотерапии: 1–4 метастаза, суммарный объем всех интракраниальных очагов более  $40 \text{ см}^3$ , хорошая визуализация при МРТ и при совмещении с КТ–исследованием, размер очага не более 3,5 см, состояние больного по шкале Карновского  $\geq 70\%$ , ожидаемая продолжительность жизни больного не менее 3 мес.

Относительные противопоказания к ЛТ: метастазы в головной мозг с распадом, метастазы в головной мозг с выраженным перифокальным отеком или гидроцефалией, не ответившие на дегидратационную терапию, смещение срединных структур головного мозга на 1,0 см и более, выраженная неврологическая симптоматика, не купирующаяся кортикостероидами, метастазы с кровоизлиянием, предшествующее облучение головного мозга, дезориентированность пациента, судорожный синдром, не купирующийся медикаментозно, потеря памяти и другие выраженные психо- и неврологические синдромы, тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-

сосудистой системы, легких, и других органов в стадии декомпенсации (состояние больного, оцениваемое по шкале Карновского 40 баллов и менее).

Лучевая терапия при МПГМ проводится на фоне дегидратационной терапии. Дегидратационная терапия при наличии перифокального отека включает: дексаметазон 8–24 мг в/м<sup>3</sup>, 2–3 раза в сутки (с обязательным указанием эффективности по истечении 5-7 дней проведения); диакарб 250 мг утром, внутрь; панангин 2 таблетки 3 раза в сутки; квамател 40 мг или омез 20 мг вечером, внутрь.

### **Лекарственное лечение метастатических опухолей головного мозга**

Выбор схемы лекарственного лечения зависит, в первую очередь, от морфологии первичной опухоли и ее биологических характеристик, а также от ранее проведенной химиотерапии. В случае выполнения хирургической операции необходимо дополнительное исследование морфологии и биологических характеристик удаленного метастаза.

#### **Рак легкого**

##### **МРЛ:**

- 1) Иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 нед
- 2) Иринотекан – 65 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Карбоплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 нед
- 3) Топотекан – 4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1,8 и 15 дни, каждые 4 нед (у ранее получавших химиотерапию больных)
- 4) EP: Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–3 дни + Цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 нед (+ с ЛТ)

---

<sup>3</sup>C еженедельной оценкой уровня сахара крови, с коррекцией инсулинами при повышении выше нормы.

### **Аденокарцинома легкого (без мутации 18-21 экзонов EGFR, без транслокации ALK)**

1) Паклитаксел – 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Карбоплатин AUC=6 в/в в 1 день, каждые 3 нед (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге возможно проведение химиотерапии в сочетании с бевацизумабом – 10 мг/кг в/в 1 день, каждые 3 нед)

2) Пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 недели

3) Пеметрексед – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 нед

### **Плоскоклеточный рак легкого:**

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

2) Гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 и 8 дни + Карбоплатин – AUC=5 в/в в 1 день, каждые 3-4 нед

### **Аденокарцинома легкого (с мутацией 18-21 экзонов EGFR):**

Гефитиниб – 250 мг в сутки внутрь, ежедневно

Эрлотиниб – 150 мг в сутки внутрь, ежедневно

### **Аденокарцинома легкого (с транслокацией ALK):**

Кризотиниб – 250 мг в сутки внутрь, ежедневно

### **Рак молочной железы**

1) FAC – Циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + 5-Фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день

2) CMF: Циклофосфан – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/м – 1–14-й дни + метотрексат – 40 мг/ м<sup>2</sup> в/в в 1 и 8 дни + 5-Фторурацил – 600 мг/ м<sup>2</sup> в/в в 1 и 8 дни

3) AC: Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Циклофосфан – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 недели

4) Капецитабин – 2000 мг мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 нед (в том числе, в сочетании с лучевой терапией)

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

При РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu (Her-2/neu+++ при ИГХ, или при FISH+):

1) Капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 нед + лапатиниб – 1250 мг/сутки внутрь, постоянно

2) Капецитабин – 2000 мг/ мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 нед + лапатиниб – 750-1000 мг/сутки внутрь, постоянно + трастузумаб – 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед

3) Трастузумаб – 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед (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).

#### Меланома

1) Темозоломид – 150-200 мг/ мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-5 дни, каждые 4 нед

2) Фотемустин – 100 мг/ мг/м<sup>2</sup> в/в в 1; 8 и 15 дни (индукционный курс). Далее – 100 мг/мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 4 нед

3) Ломустин – 100 мг/ мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 день, каждые 6 нед

4) Темозоломид – 150 мг мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-5 дни + Цисплатин – 20 мг/ мг/м<sup>2</sup>/сутки в/в 1-5 дни, каждые 4 нед

5) Ипилимумаб – 3 мг/кг в/в в 1 день, каждые 3 недели (курс лечения – 4 введения)



У больных меланомой с мутацией V600E и V600K B-raf:

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

Дабрафениб — 150 мг×2 раза в сутки, внутрь, ежедневно

Дабрафениб — 150 мг×2 раза в сутки, внутрь, ежедневно + Траметиниб 2 мг в сутки, внутрь, ежедневно

### **Рак почки**

Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение – оптимальные методы лечения больных раком почки с метастазами в головной мозг. Все препараты (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, темсиромус, эверолимус, бевацизумаб) продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного ОЭ (в большинстве случаев – в виде стабилизаций)

1) Сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь, ежедневно 1-28 дней, интервал между циклами – 2 недели

2) Сорафениб – 800 мг/сутки, ежедневно

3) Пазопаниб – 800 мг/сутки, ежедневно

4) Темсилолимус – 25 мг в/в, 1 раз в неделю

5) Бевацизумаб – 10 мг/кг в/в, 1 раз в 2 недели (в сочетании с интерферонами)

6) Эверолимус – 10 мг/сутки внутрь, ежедневно

7) Акситиниб – 10 мг/сутки внутрь, ежедневно

### **Колоректальный рак**

Можно предложить использование стандартных режимов (XelOx, Folfiri и др). При наличии мутации K-ras возможно использование бевацизумаба/при отсутствии мутации K-ras возможно использование как бевацизумаба так и ингибиторов EGFR (цетуксимаб или панитумумаб) в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами.

- 1) Капецитабин – 2500 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни, каждые 3 нед
- 2) XelOx: Капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь 1-14 дни + Оксалиплатин – 130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день, каждые 3 нед
- 3) Folfiri: Иринотекан – 180 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день + Лейковорин – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в (инфузия – 2 ч) в 1 день + 5-Фторурацил – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1 день + 5-Фторурацил – 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в (инфузия 46 часов) каждые 2 нед
- 4) Ралтитрексед – 3 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1 раз в 3 нед
- 5) Цетуксимаб – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в (1-я инфузия), далее – еженедельно в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>
- 6) Панитумумаб – 6 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед
- 3) Бевацизумаб – 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед, или 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели

### **Оценка эффективности лечения**

Проводится на основании неврологического осмотра, данных КТ и МРТ головного мозга с контрастным усилением, комплексного обследования, включая рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, периферических л/узлов, сканирование костной системы [1]. Оценка эффекта лекарственного лечения – каждые 2-3 цикла лечения при проведении химиотерапии. Лечение проводят до прогрессирования заболевания в головном мозге. Основные показатели – частота полных и частичных ответов метастазов, контроль системного заболевания, время до прогрессирования, ОВ, функциональное состояние.