

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-148-156

**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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 148–156.

## МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**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, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, радиохирургия, нейрохирургическое лечение

По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет 10–17% всех случаев онкологических заболеваний. Ежегодный показатель частоты поражения головного мозга зависит от локализации первичного очага и составляет при локализованных формах мелкоклеточного рака легких (МРЛ) — 15,8%, меланомы — 0,6%, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) — 14,4%, HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) — 1,1%, тройного негативного 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%, раке почки — 10,9%.

МГМ 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 IIIС стадии)
- МРТ головного мозга с в/в контрастированием следует проводить пациентам с наличием неврологических симптомов, 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 характеристик 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 является шкала прогноза общей выживаемости GPA (онлайн калькулятор доступен на сайте <http://brainmetgpa.com>).

Целесообразно выделять:

- 1) группу благоприятного прогноза: ожидаемая общая выживаемость  $\geq 6$  мес. по шкале GPA, отсутствие или стабильное состояние экстракраниальных метастазов, наличие резервов эффективной лекарственной терапии;
- 2) группу неблагоприятного прогноза: ожидаемая общая выживаемость  $< 6$  мес. по шкале GPA, экстракраниальная прогрессия, отсутствие резервов лекарственной терапии. У пациентов с лептоменингеальным поражением выделяют:
  - 1) группу благоприятного прогноза: высокий функциональный статус (индекс Карновского  $\geq 60\%$ ), отсутствие неврологического дефицита, олигометастатический характер экстракраниальных метастазов, наличие эффективных опций лекарственного лечения;
  - 2) группу неблагоприятного прогноза: низкий функциональный статус (индекс Карновского  $< 60\%$ ), выраженный неврологический дефицит, множественные экстра- и интракраниальные метастазы, энцефалопатия.

## 2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Метастатическое поражение головного мозга — это всегда IV стадия опухолевого процесса, по классификации TNM соответствует M1 независимо от значения индексов T и N. В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:

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

- 1) неврологический осмотр;
- 2) офтальмологический осмотр с оценкой симптомов внутричерепной гипертензии;
- 3) МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- 4) КТ с контрастированием (с шагом 1 мм) для диагностики метастатического поражения головного мозга рекомендуется только при наличии противопоказаний к проведению МРТ.

МРТ головного мозга рекомендуется выполнять 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 воксела (1 мм × 1 мм × 1 мм).

## 4. ЛЕЧЕНИЕ МГМ

У пациентов с МГМ применяются локальные и системные методы лечения. К локальным методам относятся: хирургическое удаление МГМ и дистанционная ЛТ, которая может быть реализована в виде стереотаксической ЛТ (СЛТ) в режиме радиохирургии или гипофракционирования и облучения всего головного мозга (ОВГМ). Оптимальным вариантом лечения у пациентов с МГМ является комбинация методов локального лечения. Варианты комбинации локальных методов лечения определяются числом и объемом МГМ. К системным методам лечения относится ХТ, ГТ, иммунотерапия и таргетная терапия.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» алгоритм лечения пациентов с МГМ формируется на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием врача-нейрохирурга, врача-радиотерапевта и врача-онколога, которые определяют объем и последовательность различных вариантов локального (хирургического и/или лучевого) и системного (противоопухолевого, симптоматического, противоотечного и противосудорожного) лечения. План лечения разрабатывается индивидуально, учитываются следующие факторы:

- 1) распространенность экстракраниальных метастазов, наличие/отсутствие их контроля;
- 2) наличие/отсутствие резервов противоопухолевой лекарственной терапии;
- 3) биологические характеристики первичной опухоли и МГМ;
- 4) размеры МГМ (< 2 см или ≥ 2 см в максимальном измерении);
- 5) объем метастатического поражения головного мозга: одиночный метастаз, ограниченное (2–4 очага) или множественное (≥ 5 очагов) метастатическое поражение головного мозга или диссеминированное поражение (по типу милиарного без возможности выделения целевого объема для проведения стереотаксической радиотерапии);

- 6) лептоменингеальное поражение головного мозга;
- 7) функциональный статус пациента, обусловленный опухолевым процессом и сопутствующей патологией;
- 8) прогноз в отношении общей выживаемости (больше или меньше 6 мес. по шкале GPA, онлайн калькулятор доступен на сайте <https://brainmetgpa.com>);
- 9) локализация МГМ в функционально значимых зонах мозга;
- 10) наличие неврологических симптомов, обусловленных метастатическим поражением головного мозга.

## 4.1. Нейрохирургическое лечение

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 в следующих клинических ситуациях:

- 1) наличие МГМ без выявленного первичного очага: нейрохирургическая резекция является оптимальным методом верификации диагноза и удаления опухоли;
- 2) наличие крупных (более 2,0 см в диаметре) МГМ: нейрохирургическая резекция — оптимальной метод для обеспечения локального контроля;
- 3) наличие МГМ любых размеров с симптомами внутричерепной гипертензии или масс-эффекта: нейрохирургическое лечение позволяет быстро уменьшить неврологические симптомы и улучшить состояние пациента;
- 4) наличие клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (локальный рецидив после стереотаксической ЛТ, симптомный 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 высоким функциональным статусом и контролем экстракраниального опухолевого процесса. После нейрохирургической резекции рекомендуется послеоперационная стереотаксическая ЛТ ложа удаленных очагов в режиме радиохирургии или гипофракционирования, которая проводится в интервале от 4 до 6 недель после операции или предоперационная ЛТ, которая проводится за 24–48 часов до операции.

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

## 4.2. Лучевая терапия

ЛТ 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 ЛТ МГМ являются СЛТ и ОВГМ. СЛТ 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 нейрохирургическим лечением. Не рекомендуется проведение ЛТ 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 ЛТ противопоказано при наличии симптомов внутричерепной гипертензии, неконтролируемом судорожном синдроме и неконтролируемых психических расстройствах.

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

У пациентов с наличием от 1 до 4 метастазов в головном мозге и ожидаемой общей выживаемостью  $\geq 6$  мес. рекомендуется:

- СЛТ в режиме радиохирургии при наличии метастатических очагов в головном мозге максимальным размером  $\leq 2$  см:  
СЛТ 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  $\geq 2$  см в максимальном измерении СЛТ в режиме радиохирургии может быть реализована при условии, что при очаговой дозе радиации не ниже 20 Гр объем нормальной ткани мозга, облученный дозой 12 Гр, не превышает  $10 \text{ см}^3$  ( $V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$ );
- СЛТ в режиме гипофракционирования при наличии метастатических очагов в головном мозге с максимальным диаметром  $\geq 2$  см и наличием противопоказаний к нейрохирургическому лечению:  
СЛТ в режиме гипофракционирования является оптимальной опцией у пациентов с наличием очагов  $\geq 2$  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  $10 \text{ см}^3$  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  $\geq 5$  МГМ и благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется СЛТ или ОВГМ:  
У пациентов с множественными МГМ (5–10 очагов) и благоприятным прогнозом общей выживаемости СЛТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования в самостоятельном варианте лечения является предпочтительной лечебной опцией.

Проведение ОВГМ рекомендуется у пациентов, не соответствующих критериям для проведения нейрохирургического лечения и/или СЛТ в качестве основного метода локального лечения. Клиническим сценарием, при котором показано проведение ОВГМ, является наличие множественного (более 10 очагов), диссеминированного или лептоменингеального поражения головного мозга, прогрессирующего на фоне противоопухолевой лекарственной терапии с отсутствием резервов системной терапии с установленной активностью в ЦНС. Стандартные суммарные дозы ОВГМ: 30 Гр (за 10 ежедневных фракций), 37,5 Гр (за 15 ежедневных фракций). У пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости рекомендуется проведение 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 общей выживаемости (< 6 мес.) и симптомными МГМ возможно проведение короткого курса ОВГМ: 20 Гр за 5 фракций или симптоматическое лечение. В отдельных клинических ситуациях возможно проведение локального лечения (нейрохирургическое и/или ЛТ) 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.

### 4.3. Противоопухолевая лекарственная терапия

При метастатическом поражении головного мозга противоопухолевая лекарственная терапия проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению первичных нозологических форм (рак легкого, рак молочной железы, меланома, колоректальный рак, почечноклеточный рак и т. д.). Задачей системной противоопухолевой терапии является улучшение общей выживаемости посредством достижения контроля экстракраниальных метастатических очагов, снижения риска развития новых (дистантных) МГМ.

В случае выявления МГМ при отсутствии экстракраниального прогрессирования целесообразно проведение локального лечения МГМ в соответствии с текущими Клиническими рекомендациями и продолжение проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Наличие гематоэнцефалического барьера ограничивает проникновение лекарственных препаратов в головной мозг, однако, в последние годы в клинической практике появляются препараты с установленной активностью в ЦНС, способные обеспечить регрессию МГМ, что позволяет отложить локальное лечение (ЛТ/нейрохирургическое) до дальнейшей интракраниальной прогрессии и отсрочить риск возможных осложнений локальной терапии без значимого снижения общей выживаемости.

В соответствии с рекомендациями ASCO и ESMO-EANO при бессимптомных МГМ по решению консилиума можно отложить локальную терапию до последующей клинически значимой прогрессии со стороны МГМ и проводить терапию экстракраниальных проявлений болезни в соответствии с принципами лечения данной нозологической формы. Любое решение об отсрочке локального лечения МГМ должно приниматься на консилиуме с участием нейрохирурга, радиотерапевта, специалиста в области противоопухолевой лекарственной

терапии. При принятии решения необходимо учитывать характер и локализацию очагов в головном мозге: некоторым пациентам с бессимптомными метастазами, локализованными в функционально значимых зонах мозга, желательна проведение локального лечения даже в отсутствие неврологических симптомов с целью снижения риска развития неврологического дефицита. При отсрочке локальной терапии регулярное выполнение МРТ головного мозга имеет решающее значение для своевременного старта локальной терапии.

Подробные рекомендации по лечению больных НМРЛ, МРЛ и меланомой с МГМ представлены в соответствующих разделах.

При интракраниальной прогрессии и исчерпанных резервах локального лечения предпочтение отдается препаратам с установленной противоопухолевой эффективностью в головном мозге.

#### **4.4. Терапия глюкокортикостероидами, противосудорожная терапия и поддерживающее лечение**

Целью терапии ГКС является временное облегчение клинических симптомов, связанных с масс-эффектом вследствие перифокального отека. Как правило, минимально необходимую дозу ГКС следует использовать в течение как можно более короткого времени с попыткой уменьшения дозы всякий раз, когда это возможно. Пациентам с обширным отеком в сочетании или без масс-эффекта следует назначать ГКС не менее чем за 24 часа до начала ЛТ. Пациенты с высоким риском желудочно-кишечных побочных эффектов (например, пациенты, имеющие в анамнезе язвы/кровотечение из ЖКТ, принимающие НПВС или антикоагулянты) должны получать H<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы протонной помпы. Начальная доза дексаметазона составляет 4–8 мг/сут. Дозы дексаметазона снижаются постепенно, в течение 2-х недель и более с учетом индивидуальной динамики клинических симптомов и возможных осложнений ГКС терапии. Снижение/отмена дексаметазона до хирургического удаления и/или ЛТ нецелесообразна. Назначение и прием ГКС осуществляется в 1–3 приема, перорально (при суточных дозах менее 4 мг) или в/м в соответствии с циркадным ритмом с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов. Следует воздержаться от назначения ГКС у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек.

При наличии симптомного радионекроза, резистентного к терапии ГКС, рекомендуется терапия бевацизумабом. Бевацизумаб проявляет более высокую активность по сравнению с ГКС и, вероятно, не влияет на эффективность иммунотерапии. Следует назначать терапию бевацизумабом в следующих случаях:

- 1) противопоказания к назначению ГКС;
- 2) радионекроз и локальный рецидив (по данным ПЭТ КТ с тирозином или метионином) в ранее облученном очаге с целью минимизации объема повторного облучения;
- 3) симптомные метастазы при планировании терапии ингибиторами контрольных точек.

Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг массы каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели; лечение проводится до регресса симптомов или улучшения рентгенологической картины (обычно 4–6 введений).

Пациенты, у которых имелись судороги, должны получать вторичную противосудорожную профилактику. При планировании и проведении противоопухолевой лекарственной терапии желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (ламотриджин, леветирацетам). Нежелательно использование карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, а также вальпроата натрия (из-за его возможной гематологической токсичности). Первичная профилактика эпилептических приступов не рекомендуется, так как не было доказано, что она эффективна в предотвращении первого приступа. Следует применять противосудорожные препараты, которые не взаимодействуют с противоопухолевыми лекарственными средствами.

Проведение паллиативной и симптоматической терапии рекомендуется у пациентов с МГМ и/или с распространенным лептоменингеальным поражением головного мозга при наличии неблагоприятного прогноза в отношении общей выживаемости.

Рекомендуемый алгоритм лечения пациентов с МГМ представлен на рис. 1.

## 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, сенсомоторные симптомы и др. У пациентов с рентгенологической картиной ЛМП рекомендуется исследование спинно-мозговой жидкости для цитологического подтверждения диагноза ЛМП.

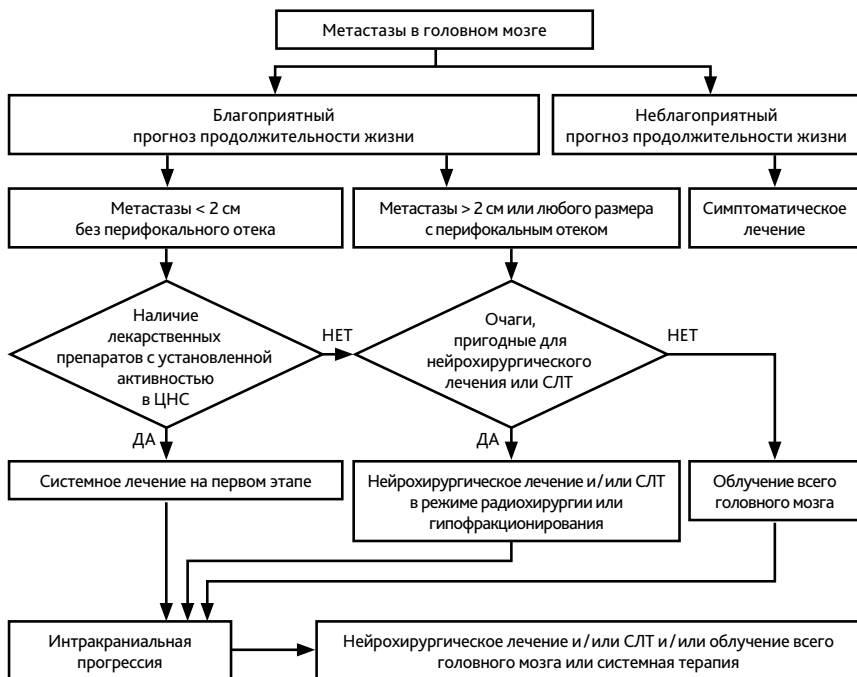
У пациентов с благоприятным прогнозом без признаков нарушения ликвородинамики проводится системная терапия. Выбор схемы лечения осуществляется с учетом проникновения препаратов в ЦНС. Возможно проведение интратекальной терапии. При наличии симптомных оболочечных метастатических очагов рекомендуется ЛТ (СЛТ или ОВГМ). В отдельных ситуациях рассматривается краниоспинальное облучение. При наличии признаков нарушения ликвородинамики на первом этапе проводится локальное лечение (нейрохирургическое, ЛТ) с целью восстановления ликвородинамики с последующим проведением системной и/или интратекальной терапии. У пациентов с неблагоприятным прогнозом рассматривается поддерживающее лечение и проведение ЛТ (СЛТ или ОВГМ) симптомных очагов.

## 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.



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