



Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)

<http://www.bcguidelines.ru/>



Клинические рекомендации ROOM по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

Клинические рекомендации ROOM по лучевой терапии метастазов в головной мозг

К.м.н. Е.С. Половников

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Лучевая терапия метастазов в головной мозг



Евгений Сергеевич Половников

К.м.н., врач-радиолог отделения радиотерапии ФГБУ ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России. Член Российского общества онкомаммологов

Совет Экспертов ROOM



Семиглазов Владимир Федорович

Президент ROOM

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России,



Манихас Георгий Моисеевич

Вице-Президент ROOM

Академик РАЕН, д.м.н., проф. заслуженный врач РФ, член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Совета главных врачей, правления Санкт-Петербургского отделения Российской медицинской ассоциации, главный врач СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии факультета последиplomного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Бесова Наталия Сергеевна

К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Божок Алла Александровна

Д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург



Владимиров Владимир Иванович

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по высокотехнологичным видам медицинской помощи ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер»



Возный Эдуард Кузьмич

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ГКБ № 57 г. Москвы



Горбунова Вера Андреевна

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Дашян Гарик Альбертович**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Демидов Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкомаммологии ГКБ № 40 г. Екатеринбурга, зав. кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ»

**Захарова Наталья Александровна**

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) Онкологического центра Окружной больницы г. Ханты-Мансийска

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**

Д.м.н., исполняющий обязанности руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Исмагилов Артур Халитович**

Д.м.н., проф., ведущий реконструктивный хирург Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов

**Константинова Мария Михайловна**

Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Лазарев Александр Федорович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМА», главный внештатный онколог Алтайского края, председатель Комитета Алтайского краевого законодательного Собрания по здравоохранению и науке

**Манихас Алексей Георгиевич**

Вице-Президент ROOM

Д.м.н., врач первой категории, хирург, онколог, зав. онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Орлова Рашида Вахидовна**

Д.м.н., проф., профессор медицинского факультета СПбГУ

**Палтуев Руслан Маликович**

Исполнительный Директор ROOM

К.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД»,

**Переводчикова Наталья Иннокентьевна**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Пожариский Казимир Марианович**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Портной Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

К.м.н., доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Слонимская Елена Михайловна**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ № 62

**Топузов Эльдар Эскендерович**

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Хайленко Виктор Алексеевич**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Чагунава Олег Леонтьевич**

К.м.н., врач-хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН

**Шинкарев Сергей Алексеевич**

Д.м.н., врач онколог-хирург, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»

Глубокоуважаемые коллеги!

Одна из первоочередных задач Российского общества онкомаммологов (РООМ) – **создать клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ)**, учитывая международный опыт и в то же время доступные к использованию во всех регионах Российской Федерации.

В Европе и Америке врачи опираются на клинические рекомендации, издаваемые профессиональными сообществами. Рекомендации – **это обобщенный опыт авторитетных экспертов, основанный на доказательной медицине.**

Представленные клинические рекомендации основаны на согласительных документах

- Панели экспертов Сан-Галлена 2011, 2013,
- Международного консенсуса по лечению метастатического рака молочной железы ABC 1,
- Практическом руководстве NCCN (США) 2014, ESMO 2011,
- Крупных международных рандомизированных исследованиях, проходящих при участии российских онкологических центров,
- Совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи 2012»,
- Совета экспертов РООМ 2013.

При этом учтены результаты анализа кумулятивной базы данных по методам лечения РМЖ

- ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»,
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Сейчас много говорится о необходимости введения единых стандартов лечения онкологических заболеваний.

Мы хотим, чтобы все российские специалисты были в курсе самых последних диагностических и лечебных стратегий. При этом в основе наших рекомендаций лежат методики, доступные к использованию на всей территории Российской Федерации; схемы лечения и препараты размещены в соответствии с регистрационными удостоверениями Минздрава России. Таблицы лекарственной терапии составлены с учетом биологических подтипов РМЖ, различных вариантов течения заболевания, а также принимая во внимание неодинаковую ситуацию с лекарственным обеспечением в различных регионах РФ.

Конечно, подобные материалы не могут быть прямым руководством к действию, болезнь каждой пациентки имеет свои особенности. Но они могут быть хорошим подспорьем в работе врача, стремящегося лечить пациентов согласно самым последним достижениям современной онкологии.

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (РООМ)

Президент Общества – член-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов

Вице-президент Общества – член-корр. РАН, проф. Г.М. Манихас

Исполнительный директор Общества – к. м. н. Р.М. Палтуев

Метастазы в центральную нервную систему (головной мозг) являются проявлением естественного течения опухолевого процесса, который может приводить к серьезным неврологическим последствиям, влияющим на качество жизни пациента и ведущим к смертельному исходу заболевания.

Рак молочной железы (РМЖ) является второй (после рака легкого) наиболее распространенной причиной метастазов в головной мозг (МГМ) и диагностируется у 10–30 % пациентов.

В последнее время регистрируется увеличение числа случаев МГМ. Существует несколько гипотез объяснения этого явления. Улучшение технологии визуализации и доступность современных методик обследования привели к увеличению числа случаев обнаружения МГМ, высока роль магнитно-резонансной томографии, которая в настоящее время используется для исследования примерно 64 % онкологических пациентов против 2 % 20 лет назад.

Другим возможным фактором является глобальный рост распространенности злокачественных опухолей, в частности увеличение числа заболеваний, которые имеют склонность к метастазированию в головной мозг.

Все более заметную роль в увеличении случаев метастатического поражения головного мозга играет улучшение показателей выживаемости больных со злокачественными опухолями вследствие совершенствования терапевтических режимов. Эффект этих явлений – рост числа пациентов в популяции группы риска развития МГМ.

Широкое внедрение таргетных препаратов, которые, как правило, имеют ограниченную биодоступность в головном мозге, возможно, также привело к ятрогенной причине увеличения случаев проявления МГМ. Например, лечение трастузумабом является эффективным режимом в лечении HER-2+ РМЖ, однако эта терапия имеет ограниченные возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер и проявляется низкой эффективностью в центральной нервной системе (ЦНС), делая эту область потенциально благоприятной для появления метастазов.

Становится все более очевидным, что биология первичной опухоли влияет на структуру метастазирования, в том числе вероятность поражения ЦНС.

В опухолях типа HER-2+ статус гормональных рецепторов, вероятно, более четко определяет риск поражения ЦНС. Пациенты, имеющие отрицательный рецепторный статус и опухоль HER-2+, характеризуются повышенным риском поражения ЦНС как локализации первого метастатического процесса по сравнению с пациентами с положительным гормональным статусом и опухолью HER-2+.

Сроки возникновения метастаза в ЦНС также, вероятно, зависят от биологического подтипа опухоли.

Пациенты с нелюминальным РМЖ (например, трижды негативным раком) имеют меньше времени до появления в ЦНС метастаза по сравнению с пациентами с люминальными опухолями.

Половина пациентов с HER-2+ МГМ погибают в первую очередь от причин, связанных с прогрессированием в ЦНС, в отличие от пациентов с МГМ трижды негативного рака, где больные чаще всего умирают от неконтролируемого системного прогрессирования заболевания.

Выбор первоначального лечения пациентов с МГМ зависит от нескольких факторов:

- количество, размер и расположение опухолевых узлов в головном мозге (в том числе вызывающие нарушения ликвородинамики, дислокацию структур головного мозга);
- наличие или отсутствие неврологических симптомов;
- общее состояние больного (индекс Карновского) и сопутствующие заболевания;
- экстракраниальный опухолевый процесс (первичная опухоль, метастазы в других органах);
- наличие системных методов лечения с контролем экстракраниального опухолевого процесса (эффект от лекарственной терапии);
- предпочтения пациента.

Решение проблемы лечения пациентов с МГМ будет включать некоторую комбинацию хирургической резекции, стереотаксической радиохирургии и/или облучения всего головного мозга (ОВГМ) в зависимости от вышеперечисленных факторов (рисунок). В ряде случаев могут быть рассмотрены варианты лекарственного лечения.

Облучение всего объема головного мозга

ОВГМ исторически использовалось в качестве основного лечебного воздействия для лечения МГМ наряду с гормонотерапией (глюкокортикостероиды) и хирургией. Согласно ретроспективному анализу, у пациентов с МГМ, которые имели хороший прогноз, средняя продолжительность жизни составила только 7 мес после терапии с использованием только ОВГМ.

Тем не менее с улучшением системных методов лечения различных форм рака выживаемость больных в настоящее время увеличилась даже среди пациентов с метастатическим заболеванием.

В этом контексте только ОВГМ все чаще оказывается недостаточно для долгосрочного контроля МГМ. Кроме того, с увеличением продолжительности жизни многие пациенты, у которых контроль заболевания головного мозга достигается с ОВГМ, испытывают значительные нейрокогнитивные осложнения и снижение качества жизни, которые связаны с данным методом лечения.

Традиционно нейротоксичность, связанная с ОВГМ, у взрослых проявляется от умеренной до тяжелой деменции, что возникает в период от нескольких месяцев до нескольких лет после лечения.

Показаниями для ОВГМ являются множественное поражение головного мозга (3 и более метастатических очагов) у пациентов, не являющихся кандидатами для хирургии или стереотаксической радиохирургии, плохое функциональное состояние, активный или распространенный системный процесс с эффективной паллиативной терапией неврологических симптомов.

Биологический подтип опухоли также должен быть учтен при подборе метода лечения. В случае HER-2–опухоли и при наличии более 3 очагов должно быть выполнено ОВГМ. При наличии HER-2+ статуса альтернативным видом лечения может быть применение системной химиотерапии.

Наиболее часто используется режим 10 фракций разовой очаговой дозы (РОД) 3 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр.

Возможно применение режимов 20 фракций РОД 2 Гр, 12 фракций РОД 2,5 Гр, 5 фракций РОД 4 Гр.

Выбор количества фракций осуществляется на основе общего и функционального статуса пациента и прогноза продолжительности жизни.

Стереотаксическая радиохирургия

Стереотаксическая радиохирургия — метод лечения, который заключается в применении стереотаксической техники для подведения высокой дозы лучевой энергии к интракраниально расположенному патологическому очагу за один сеанс с высокой степенью точности и без трепанации черепа. Существует несколько традиционно используемых систем для лучевой терапии, применяемых для стереотаксической радиохирургии: гамма-нож (Gamma Knife), кибернож (Cyber Knife) и линейные ускорители различных конструкций и моделей.

С учетом увеличивающейся продолжительности жизни с МГМ, пациенты имеют больший временной интервал для получения когнитивных расстройств после проведения ОВГМ. Радиохирургическое лечение позволяет избежать проблем токсичности ОВГМ. Стереотаксическая радиохирургия в самостоятельном плане предлагается пациентам с хорошим прогнозом и ограниченным числом метастазов.

Два рандомизированных исследования продемонстрировали, что пациенты с ограниченным числом очагов, получающие стереотаксическую радиохирургию в самостоятельном плане, имеют уровень выживаемости, схожий с пациентами, получавшими ОВГМ в сочетании со стереотаксической радиохирургией. Радиохирургия МГМ в самостоятельном плане обеспечивает локальный контроль 71–79 %.

Стереотаксическая радиохирургия показана при наличии 1–3 МГМ при размерах очагов не более 3,5–4 см, общем статусе пациента (индекс Карновского) не менее 70 %.

Дозы, применяемые при стереотаксической радиохирургии, определяются объемом вторичного новообразования и составляют 24 Гр при максимальном диаметре 2 см, 18 Гр — от 2 до 3 см, 15 Гр — от 3 до 4 см.

Стереотаксическая радиохирургия рассматривается как методика лечения для вновь диагностированных пациентов отдельно или в сочетании с ОВГМ и как спасительная терапия для прогрессивного интракраниального вторичного процесса после ОВГМ.

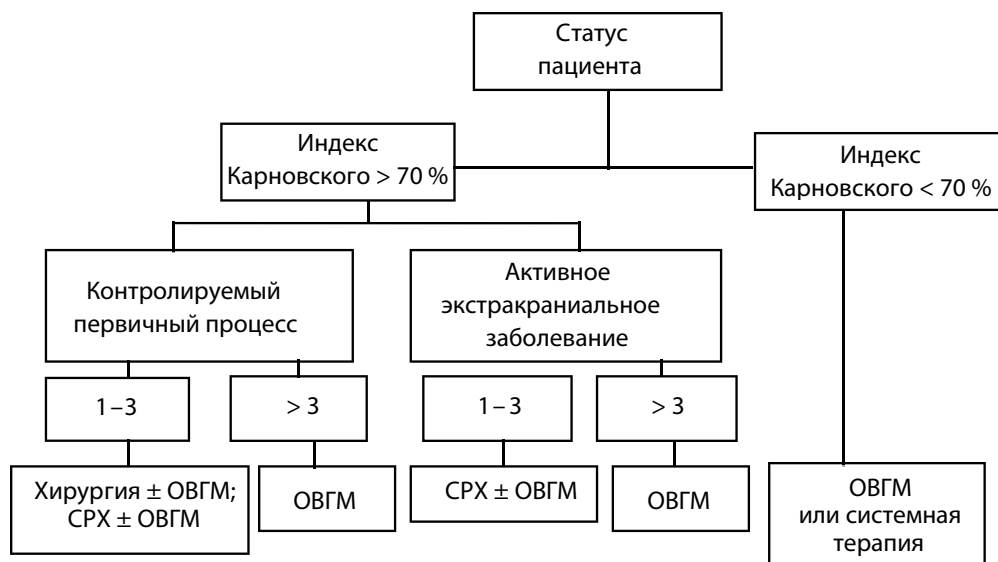
Важно отметить, что стереотаксическая радиохирургия не исключает реакций после терапии. Ранние лучевые реакции после стереотаксической радиохирургии включают постлучевой отек, возникающий у 4–6 % пациентов в течение 1–2 нед лечения; судороги — у 2–6 % пациентов в течение первых 24–48 ч; позднее осложнение в виде отсроченного постлучевого некроза встречается в 2–17 % случаев. Риск постлучевого некроза возрастает с увеличением объема опухоли, дозы облучения и лучевой терапии на головной мозг в анамнезе.

Стереотаксическая радиохирургия и облучение всего головного мозга

Результаты рандомизированных исследований показали, что риск рецидива МГМ (локальный контроль) был высоким, если после локальных методов лечения (хирургическое удаление, радиохирургия) адьювантной лучевой терапии в объеме ОВГМ не проводилось. Тем не менее дискуссии относительно использования ОВГМ после резекции или радиохирургии по поводу единичных МГМ продолжаются. Несколько рандомизированных исследований не смогли продемонстрировать улучшение общей выживаемости при добавлении ОВГМ. Недавнее исследование EORTC показало, что рецидив МГМ значительно чаще был в группе наблюдения (78 %), чем в группе ОВГМ (48 %). Нейрокогнитивные расстройства и качество жизни были хуже в группе раннего ОВГМ.

Таким образом, некоторые авторы предполагают, что ОВГМ после резекции или радиохирургии в некоторых случаях можно было бы избежать, особенно у пациентов с подтипами метастатического РМЖ, которые живут дольше, чем у больных с более агрессивными подтипами, например трижды негативным.

На сегодняшний день имеют место тенденции по возможности отдалять применение ОВГМ, а начинать терапию единичных МГМ с радиохирургического лечения, если позволяет общий статус пациента.



Алгоритм лечения метастазов рака молочной железы в головной мозг. СРХ — стереотаксическая радиохирургия

Хирургическая резекция или радиохирургия?

Имеются сведения о лучшей выживаемости пациентов с метастазами после хирургической резекции. Однако большинство исследований не нашли существенной разницы между двумя подходами. Выбор в пользу радиохирургии либо резекции должен быть сделан индивидуально, с учетом некоторых факторов: для больших опухолей с обширным отеком и масс-эффектом необходимо хирургическое лечение, которое быстро и надежно устраняет неврологическую симптоматику. Опухоли задней черепной ямки также потенциальные кандидаты на удаление, так как даже незначительный отек в этом регионе может вызвать гидроцефалию. Радиохирургия имеет неоспоримое преимущество в своей неинвазивности и может быть использована для лечения опухолей в хирургически недоступных локализациях, таких как ствол мозга, базальные ганглии, функционально значимые зоны коры головного мозга.

Альтернативные методики лучевого лечения

Для лучевого лечения метастазов свыше 3 см в диаметре предлагается использование методики гипофракционирования (гипофракционная радиохирургия), которая является производным стереотаксической радиохирургии, при которой лечебная доза подводится за 3–5 фракций. Лечебные протоколы включают в себя режимы подведения 21 Гр за 3 фракции, 24 Гр за 4 фракции, 30 Гр за 5 фракций, 25 Гр за 5 фракций. Отмечается хорошая переносимость методики и хороший локальный контроль.

ОВГМ (с исключением из области облучения гиппокампа) призвано снизить токсичность проводимой терапии. Проведенные исследования указывают на хорошую переносимость этой процедуры, усиления токсичности и разницы в выживаемости по сравнению с традиционной методикой в настоящее время не выявлено. Проводятся активные исследовательские работы в данном направлении.