



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 лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг

Д.м.н. Т.Ю. Семиглазова, д.м.н. В.Б. Карахан,
д.м.н. Г.М. Дашян, к.м.н. Е.С. Половников,
к.м.н. Д.Р. Насхлеташвили, к.м.н. Д.М. Белов

© 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.

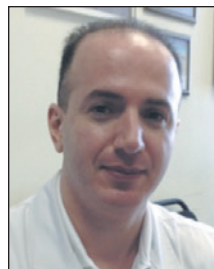
Клинические рекомендации по лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг

**Татьяна Юрьевна Семиглазова**

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

**Владислав Борисович Карахан**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Член Российского общества онкомаммологов

**Давид Романович Насхлеташвили**

К.м.н., старший научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач высшей категории. Член Европейской ассоциации по нейроонкологии (EANO), EORTC, RUSSCO, ESMO, ASCO, Российского общества онкомаммологов

**Гарик Альбертович Дашян**

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

**Дмитрий Михайлович Белов**

К.м.н., научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Член Российского общества онкомаммологов

**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

Академик РАЕН, Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. Президент **Российского общества онкомаммологов**


Высоцкая Ирина Викторовна

Профессор, кафедры онкологии ГБОУ ВПО ТМГМУ им. И.М.Сеченова. Член **Российского общества онкомаммологов**


Манихас Георгий Моисеевич

Главный врач Санкт-Петербургского Государственного Учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Доктор медицинских наук. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Вице-президент **Российского общества онкомаммологов**


Горбунова Вера Андреевна

Заведующая отделением химиотерапии ГУ Российский онкологический научный центр им. академика Н.Н. Блохина МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**


Палтуев Руслан Маликович

Старший научный сотрудник ФГБУ НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова. Исполнительный директор **Российского общества онкомаммологов**


Дашян Гарик Альбертович

Ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава, доктор медицинских наук. Член правления **Российского общества онкомаммологов**


Апанасевич Владимир Иосифович

Главный врач Санкт-Петербургского Государственного Учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Доктор медицинских наук. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Председатель регионального отделения **Российского общества онкомаммологов** Приморского края


Демидов Сергей Михайлович

Доктор медицинских наук, заведующим кафедрой онкологии и медицинской радиологии. Член **Российского общества онкомаммологов**


Артамонова Елена Владимировна

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н.Блохина МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**


Ермоценкова Мария Владимировна

К.м.н, научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена. Член **Российского общества онкомаммологов**


Бесова Наталья Сергеевна

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**


Зикиряходжаев Азиз Дильшодович

Доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**


Божок Алла Александровна (Ученый секретарь ROOM)

Доктор медицинских наук, онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург. Ученый секретарь **Российского общества онкомаммологов**


Захарова Наталья Александровна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Член **Российского общества онкомаммологов**


Владимиров Владимир Иванович

Доктор медицинских, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**


Исмагилов Артур Халитович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии КГМА, ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**


Возный Эдуард Кузьмич

Заведующий отделением химиотерапии ГКБ №57, президент московского общества химиотерапевтов. Член **Российского общества онкомаммологов**


Константинова Мария Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор.
Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Переводчикова Наталия Иннокентьевна**

Профессор, доктор медицинских наук – является ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Криворотко Петр Владимирович**

доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Пожарисский Казимир Марианович**

Зав. лабораторией, профессор, доктор медицинских наук, академик РАЕН, член международной академии патологии. Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Кудайбергенова Асель Галимовна**

К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Портной Сергей Михайлович**

Ведущий научный сотрудник Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

**Лазарев Александр Федорович**

Главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Савёлов Никита Александрович**

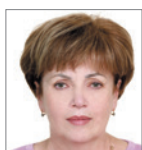
К.м.н., ведущий специалист по ИГХ и ISH диагностики патологоанатомического отделения ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Летягин Виктор Павлович**

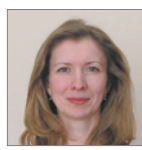
Профессор, главный научный сотрудник этого хирургическим отделением опухолей молочных желез. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития, доцент кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач высшей категории, кандидат медицинских наук. Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Манихас Алексей Георгиевич**

Доктор медицинских наук, врач первой категории, хирург, онколог, заведующего 1 хирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ ГКОД. Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**

**Слонимская Елена Михайловна**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН, профессор кафедры онкологии Сибирского Государственного медицинского университета, Заслуженный врач РФ. Член правления Томского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**

**Маслюкова Елизавета Александровна**

К.м.н., научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», врач-радиотерапевт. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением ИГОб №62. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Орлова Рашида Вахидовна**

Доктора медицинских наук, профессор кафедры онкологии Медицинской Академии последипломного образования, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом клинической онкологии медицинского факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник ФГУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Топузов Эльдар Эскендерович**

доктора медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Трофимова Оксана Петровна**

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Шатова Юлиана Сергеевна**

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, Председатель регионального отделения **Российского общества онкомаммологов** Ростовской области

**Хайленко Виктор Алексеевич**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Шинкарев Сергей Алексеевич**

Доктор медицинских наук. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Чагунава Олег Леонтьевич**

Главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог-маммолог. Член **Российского общества онкомаммологов**

Актуальность

Количество больных раком молочной железы (РМЖ) с метастазами в головной мозг (МГМ) ежегодно увеличивается из-за улучшения системной терапии экстракраниального поражения. Многие больные стали доживать до МГМ, которые ассоциируются с агрессивным течением заболевания, 1-годичная выживаемость больных не превышает 20 % (Harputluoglu H., 2008). Факторами риска развития МГМ являются: пременопаузальный возраст больных; отрицательный статус рецепторов эстрогенов и прогестерона; наличие ≥ 2 локализаций метастазов, включая легкие и печень (Brufsky A., 2009). Частота выявления МГМ, по литературным данным, колеблется от 6 до 43 % и зависит от биологического подтипа РМЖ. Наиболее часто МГМ регистрируют у больных с HER-2+ и трижды негативным подтипами (20–48 % случаев) (Lin N., 2004, 2008; Niwinska A., 2010). Характеристики течения РМЖ с МГМ в зависимости от биологического подтипа опухоли представлены в табл. 1.

Обследование больных на предмет наличия метастазов в головной мозг

Обследование больных на предмет наличия мтс в ГМ должно учитывать биологический подтип РМЖ. При Her 2 положит и трижды негативном подтипе РМЖ рекомендуется при выявлении метастатического заболевания на этапе первичного обследования выполнение МРТ или Кт головного мозга. Всем больным, далее контроль очагов (у пациентов не имеющих Мтс в ГМ) и повторное выполнение данного обследования по показаниям.

Патофизиология метастазирования в головной мозг

Доказано, что сверхэкспрессия HER-2 у больных РМЖ является достоверным предсказывающим (пре-

диктивным) фактором развития МГМ. Международная исследовательская группа по РМЖ провела ретроспективный метаанализ, включавший данные о 9524 больных ранним РМЖ, никогда не получавших трастузумаб. МГМ развивались в 6,8 % случаев у больных HER-2+ РМЖ и в 3,5 % случаев у больных HER-2– РМЖ ($p < 0,01$), в качестве первого очага прогрессирования – у 2,7 % и у 1 % больных соответственно (Pestalossi B., 2006). В проспективном эпидемиологическом исследовании registHER (медиана наблюдения 25 мес) среди 1009 первичных больных HER-2+ метастатическим РМЖ МГМ были обнаружены в 33,2 % случаев (Brufsky A., 2008).

Гиперэкспрессия HER-2 потенцирует инвазию и метастазирование РМЖ в головной мозг через увеличение экспрессии хемокинового трансмембранного рецептора (CXCR), определяющего движение опухолевых клеток к тому или иному органу. Экспрессия CXCR4 в 3,4 раза выше в клетках HER-2+ РМЖ, чем в HER-2– РМЖ. При этом для опухолей, при которых наблюдается экспрессия рецептора CXCR4, характерно метастазирование в легкие, печень и головной мозг. Опухолевые клетки, экспрессирующие рецептор CXCR, селективно «привлекаются» в эти органы, в больших количествах продуцирующие стромальный клеточный фактор-1 α (SDF-1 α). Исследования *in vitro* показали, что SDF-1 α повышает проницаемость сосудов и ведет к пенирации эндотелиальных клеток сосудов головного мозга человека клетками РМЖ. Гематоэнцефалический барьер перестает выполнять свою функцию.

Метастазы в мозг носят гематогенный характер и продуцируют более высокие уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) по сравнению с первичной опухолью РМЖ и метастатическими очагами других

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных РМЖ с МГМ HER-2+ и трижды негативного подтипов (Lin N., 2004, 2008, 2010; Brufsky A., 2008; Dawood S., 2009; Niwinska A., 2010; Gil-Gil M.J., 2014).

Характеристика	ER–/PR–/HER-2–	HER-2+
Частота МГМ при раннем РМЖ	6,2–6,7 %	6,8–7,8 %
Частота МГМ при диссеминированном РМЖ	25–46 %	20–48 %
МГМ	Ассоциируются с прогрессированием метастазов в других органах	Больные доживают до МГМ (в 33 % единственный очаг прогрессирования)
Роль системного лечения после лучевой терапии	Минимальна	Увеличивает общую выживаемость
Контроль за экстракраниальными метастазами после выявления МГМ	Редко	50 %
Медиана выживаемости с момента МГМ	От 2,9 до 7 мес	От 3 до 33 мес
Причина смерти	Прогрессирование экстракраниальных метастазов	> 50 % от прогрессирования МГМ

локализаций. Выявлена четкая корреляция между гиперэкспрессией VEGF и HER-2+, активацией mTOR и усилением ангиогенеза и метастазирования, особенно в головной мозг (Klos K., 2006).

Среди факторов риска развития МГМ у больных РМЖ с трижды негативным подтипом описаны гиперэкспрессия EGFR и цитокератинов 5/6 (Hicks D., 2006), а также мутация *BRCA1* (Foulkes W., 2003; Albiges L., 2005).

Лечение больных с МГМ основывается на мультидисциплинарном подходе с привлечением различных специалистов — нейрохирургов, радиологов, химиотерапевтов, онкологов. Оказание больным РМЖ комплексного лечения: локального контроля (хирургического и лучевого) и системной терапии (химио-, гормонотерапии, таргетной, поддерживающей терапии) по поводу МГМ приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. Тактику лечения больных РМЖ с МГМ определяют с учетом следующих наиболее значимых факторов: количества, размера и локализации МГМ; общего статуса больного; наличия и контроля экстракраниальных метастазов (висцерального криза); неврологической симптоматики; резервов для дальнейшего лечения.

Хирургическое лечение является стандартом терапии больных РМЖ с единичными (хирургически доступными) МГМ при условии контроля экстракраниальных метастазов. В целях профилактики локального рецидива в блок удаляемого метастаза необходимо включать зону перифокального мозгового вещества толщиной до 10 мм (при физиологической дозволённости). Рассматриваются возможности облучения полости (ложе опухоли) после хирургического лечения (Jensen C.A., 2011; Kelly P.J., 2012). По сравнению с использованием только радиотерапии комбинированное лечение значительно улучшает выживаемость больных, что и определило роль хирургии в лечении одиночных МГМ (Kocher M., 2011).

При крупных метастазах кистозной и солидно-кистозной структуры наиболее эффективной является методика имплантации фракционно-дренажной системы (резервуара Оммайя) в кистозный компонент опухоли.

Показаниями к хирургическому лечению больных с единичными МГМ также являются:

- дислокационная и компрессионная неврологическая симптоматика;
- неврологическая симптоматика при отсутствии прогрессирования экстракраниальных метастазов.

Хирургическое лечение может быть рассмотрено у больных с множественными МГМ в следующих клинических ситуациях:

- угрожающее жизни состояние, возникшее вследствие масс-эффекта, кровотечения или гидроцефалии;

- один из метастазов определяет тяжесть состояния больного и после удаления этого очага планируется консервативное лечение (даже незначительный отек в задней черепной ямке может вызвать гидроцефалию);

- возможно удаление всех топически разобщенных 2–4 олигометастатических очагов с изменением позиционирования больного за одну операционную сессию.

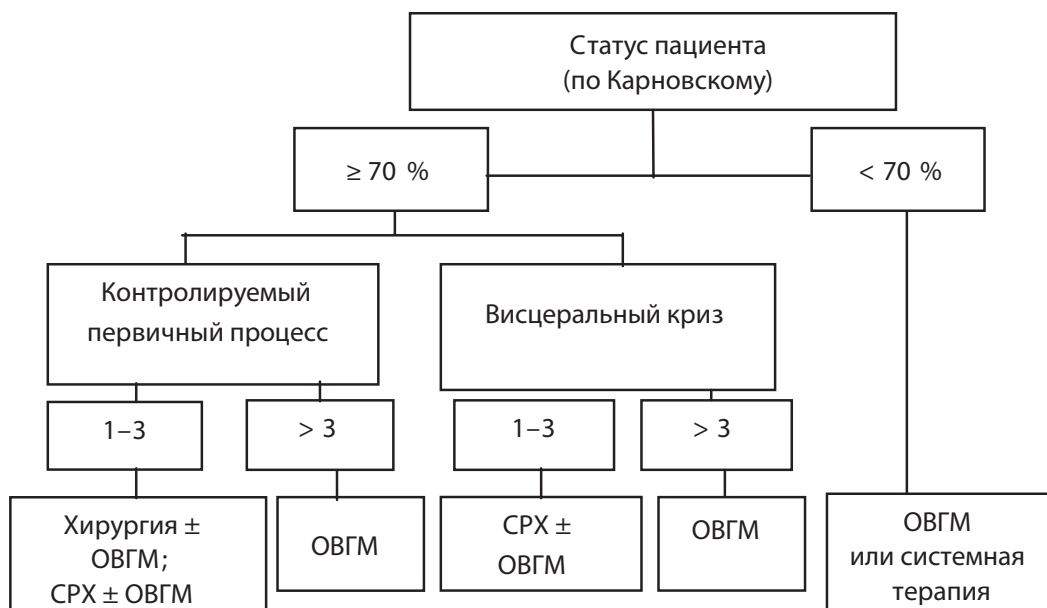
Лучевая терапия на область головного мозга является основным методом лечения больных РМЖ с МГМ (Tsao M., 2006). Облучение всего головного мозга (ОВГМ, WBRT) — стандартный метод лечения больных РМЖ с множественными краниальными метастазами (более 3–4 очагов). Наиболее часто используется режим 10 фракций по 3 Гр (до суммарной очаговой дозы 30 Гр). Возможно также применение следующих режимов: 20 фракций по 2 Гр, 12–14 фракций по 2,5 Гр, 5 фракций по 4 Гр.

Лучевая терапия ОВГМ снижает неврологический дефицит и зависимость от кортикостероидов, в 60 % случаев позволяет достичь объективного ответа (полного или частичного регресса метастазов) и увеличивает среднюю продолжительность жизни больных РМЖ до 3–6 мес. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов. При этом роль ОВГМ в лечении больных с МГМ минимальна при неконтролируемом висцеральном кризе (Tsao M., 2006; Li J., 2008).

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ, SRS) имеет неоспоримое преимущество в своей неинвазивности и может быть применена у больных с МГМ при таких хирургически недоступных локализациях, как ствол мозга, базальные ганглии, функционально значимые зоны коры головного мозга. Показаниями к СРХ являются:

- наличие 1–4 очагов (возможна при ≥ 5 метастазах (Yamamoto M., 2013));
- ожидаемая продолжительность жизни больного ≥ 3 мес;
- удовлетворительное состояние больного (индекс Карновского ≥ 70 %);
- размеры метастазов не более 3,5 см;
- глубокое расположение и бессимптомное течение метастазов;
- очаги четко отграничены от окружающего мозга, не обладают инфильтративным ростом;
- сферическая форма метастазов (Andrews D., 2004; Yamamoto M., 2013).

Дозы, применяемые при СРХ, определяются объемом метастаза и составляют: 24 Гр при максимальном диаметре 2 см, 18 Гр — до 3 см, 15 Гр —



Алгоритм локального контроля (хирургического и/или лучевого) в лечении метастазов РМЖ в головной мозг

до 4 см (Andrews D., 2004). При этом проведение радиохирургического лечения с последующим ОВГМ увеличивает локальный контроль над заболеванием, но не влияет на показатели общей выживаемости (Nieder C., 2014). Лучевой терапии всего объема головного мозга после резекции или радиохирургии МГМ можно избежать в некоторых случаях, особенно у пациентов с люминальными (гормоночувствительными) подтипами метастатического РМЖ (Chen X., 2012).

Если повторное ОВГМ не проводится, то СРХ при наличии показаний может чередоваться с ОВГМ и наоборот (Aoyama H., 2006).

На основании собственных результатов и литературных сведений (Andrews D., 2004; Chen X., 2012; Yamamoto M., 2013) разработан алгоритм локального лечения больных РМЖ с МГМ (рисунок).

Осложнения радиотерапии подразделяют на острые и поздние (отсроченные). К острым отно-

сятся дерматит, алопеция, головные боли, эметогенный эффект, астения, сонливость, средний отит, отек головного мозга, припадки (преимущественно после радиохирургии); к поздним и более грозным — снижение памяти, умственной работоспособности, вплоть до деменции (после тотального облучения нейрокогнитивные расстройства) и радионекроз (Korytko T., 2006; Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 2010; Brain tumors: an encyclopedic approach, 2012). Поскольку побочные эффекты лучевой терапии достоверно ухудшают качество жизни больных, все большая роль в лечении МГМ отводится лекарственному лечению.

Системная терапия рака молочной железы с метастазами в головной мозг в зависимости от биологического подтипа

Если МГМ сформировался, то это означает, что гематоэнцефалический барьер открыт и утратил способ-

Таблица 2. Сравнительная продолжительность жизни больных (медиана выживаемости) различными биологическими подтипами РМЖ с МГМ в зависимости от проведенного лечения

Характеристика	Лучевая терапия	Лучевая терапия + химиотерапия	Лучевая терапия + химиотерапия + гормонотерапия	Лучевая терапия + химиотерапия + таргетная терапия
Трижды негативный (ER-/PR-/HER-2-)	3 мес	4 мес	—	—
HER-2+	4 мес	8 мес	—	13 мес
Люминальный (ER+/PR+/-HER-2-)	3 мес	—	14 мес	—

Таблица 3. Алгоритм системного лечения больных РМЖ с МГМ в зависимости от биологического подтипа

Биологический подтип РМЖ	1-й этап лечения (локальный контроль)	2-й этап лечения (системная терапия)	
Трижды негативный (ER-/PR-/HER-2-)	Общее облучение головного мозга или СРХ обязательны	± дексаметазон 4–24 мг в/м. ГР: гемцитабин 1000 мг/м ² в/в — в 1-й, 8-й дни; цисплатин 50 мг/м ² в/в — в 1-й, 8-й дни. Повторение цикла каждые 3–4 нед	
		ЕР: этопозид 100 мг/м ² в/в — 1–3-й дни; цисплатин 50 мг/м ² в/в — 1-й, 8-й дни. Повторение цикла каждые 3–4 нед	
		Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутрь — 1–14-й дни каждые 3 нед (в том числе в сочетании с лучевой терапией)	
		FAC: циклофосфан 500 мг/м ² в/в — 1-й день; доксорубицин 50 мг/м ² в/в — 1-й день; 5-фторурацил 500 мг/м ² в/в — 1-й день. Повторение цикла каждые 3 нед	
		АС: циклофосфан 600 мг/м ² в/в — 1-й день; доксорубицин 60 мг/м ² в/в — 1-й день. Повторение цикла каждые 3 нед	
		CMF: циклофосфан 100 мг/м ² внутрь — 1–14-й дни; метотрексат 40 мг/м ² в/в — 1-й, 8-й дни; 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в — 1-й, 8-й дни. Повторение цикла каждые 4 нед; или циклофосфан 600 мг/м ² в/в — 1-й день; метотрексат 40 мг/м ² в/в — 1-й день; 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в — 1-й день. Повторение цикла каждые 3 нед	
Гормоночувствительный (ER+/HER-2-)	± хирургическое лечение по показаниям; ± общее облучение головного мозга или СРХ	Ломустин 100–130 мг/м ² внутрь в 1-й день. Повторение цикла каждые 6 нед; или ломустин 75 мг/м ² внутрь — 1-й день. Повторение цикла каждые 3 нед	
		± дексаметазон 4–24 мг в/м. При отсутствии висцерального криза следующая линия гормонотерапии или переход на химиотерапию (см. трижды негативный РМЖ)	
HER-2+ (HER2+ER+/-)	± хирургическое лечение по показаниям; ± общее облучение головного мозга или СРХ	Пациенты не получавшие предшествующую терапию таксанами и трастузумабом	1) Таксаны + трастузумаб 2) Доцетаксел+ Трастузумаб + пертузумаб (Пациентка могли получать предшествующую (нео)адьювантную терапию, в том числе - с использованием трастузумаба и/или таксанов)
		Пациенты предлеченные таксанами и трастузумабом.	1) Трастузумаб эмтанзин 2) Капецитабин+лапатиниб 3) Продолжение лечения трастузумабом + смена цитостатика

Таблица 4. Анализ общей выживаемости больных ($n = 1164$) HER-2+ диссеминированным РМЖ с момента выявления МГМ

Автор	n	Медиана общей выживаемости, мес		p
		лечение с трастузумабом	лечение без трастузумаба	
D. Kirsch, 2005	47	26	9	0,0001
M. Pinder, 2007	292	33,5	29,4	—
R. Bartsch, 2007	53	21,0	3,0	< 0,001
D. Church, 2008	26	11,9	3,0	0,05
A. Brufsky, 2008	332	17,5	5,5	—
S. Dawood, 2008	280	11,6	6,1	0,03
B.-H. Nam, 2008	56	12,8	4,0	< 0,0011
I.H. Park, 2009	78	13,6	5,5	< 0,001

ность в полной мере выполнять свою функцию. Поэтому становится возможным проведение лекарственной терапии для больных РМЖ с МГМ. Лечение больных РМЖ с МГМ целесообразно начинать с локального контроля (операции по показаниям; лучевой терапии на весь головной мозг; радиохирургического лечения) с последующим решением вопроса о проведении системной терапии (гормонотерапия, химиотерапия ± таргетная терапия) с учетом биологического подтипа (табл. 2, 3).

За последние десятилетия в клинических исследованиях (без учета иммуногистохимических характеристик РМЖ) в лечении больных с МГМ показали эффективность практически все цитостатики и режимы, эффективные в лечении РМЖ, но наибольшую — капецитабин, цисплатин, темозоломид и высокодозный метотрексат (Cagatay A., 2010). Частота объективных ответов капецитабина в монорежиме варьирует от 15 до 47 % (Wang M., 2001; Siegelmann-Danieli N., 2003; Hikino H., 2006; Семиглазова Т.Ю., 2012; Насхлеташвили Д.Р., 2013). Предпочтительными комбинаторными партнерами для цисплатина оказались эпозид — схема EP (Cocconi G., 1990; Franciosi V., 1999) и гемцитабин — схема GP (Naskhletashvili D.R., 2010). Несмотря на то что темозоломид в клинических исследованиях эффективен и в комбинации, и в качестве радиосенсибилизатора (Cagatay A., 2011), в рутинной практике он применяться не может, поскольку не зарегистрирован для лечения больных РМЖ. Методика применения высокодозного метотрексата в дозе 6 г/м² на фоне антитода лейковорина эффективна в терапии МГМ, но крайне сложна для воспроизведения в обычной клинической практике (Lassman A., 2006).

Трижды негативный подтип опухоли у больных РМЖ с МГМ является практически абсолютным показанием к лучевой терапии (общему облучению го-

ловного мозга или СРХ). Системное лекарственное лечение в данной клинической ситуации малоэффективно, оно возможно и контролирует экстракраниальные метастазы, но не влияет на показатели общей выживаемости.

В настоящее время в клинических испытаниях изучается несколько новых таргетных препаратов, применяющихся при лечении HER-2+ РМЖ, но только трастузумаб и лапатиниб, и в меньшей степени — бевацизумаб исследуются при метастазах РМЖ в головной мозг. Трастузумаб — первый таргетный препарат, зарегистрированный для лечения больных местно-распространенным и метастатическим HER-2+ РМЖ, достоверно увеличивает общую выживаемость данной категории пациентов, но в среднем у трети больных HER-2+ РМЖ, получавших трастузумаб, развиваются МГМ. Однако данная частота МГМ идентична той, которая наблюдается у больных HER-2+ РМЖ, никогда не подвергавшихся лечению трастузумабом (33 %) (Brufsky A., 2009).

Учитывая, что продолжение терапии трастузумабом с момента выявления МГМ статистически достоверно увеличивает общую выживаемость больных HER-2+ РМЖ (табл. 4), встает вопрос о смене режима химиотерапии. Из всех цитостатиков, которые активно изучаются, при HER-2+ РМЖ с МГМ признанным комбинаторным препаратом считается капецитабин (Cagatay A., 2010; Семиглазова Т., 2012; Насхлеташвили Д.Р., 2013; Семиглазов В., 2013).

Лапатиниб — обратимый ингибитор цитоплазматического домена тирозинкиназ HER-1 и HER-2 — в комбинации с капецитабином показал клинически значимую эффективность и хорошую переносимость у больных с HER-2+ РМЖ с МГМ, ранее получавших терапию, содержащую трастузумаб (Lin N., 2008; Семиглазова Т.Ю., 2012; Насхлеташвили Д.Р.,

2013). Но наилучшие результаты достигнуты в группе больных, получавших комплексное лечение, включающее лучевую терапию, цитостатики и комбинацию трастузумаба и лапатиниба (Bartsch R., 2011; Naskhletashvili D., 2013).

Таким образом, внедрение в клиническую практику анти-HER-2 таргетных препаратов, в том числе трастузумаба и лапатиниба, дает обоснованную надежду на улучшение результатов лечения больных HER-2+ РМЖ с МГМ.

Важной составляющей поддерживающей терапии больных РМЖ с МГМ является противоотечная терапия. В целях купирования симптоматики перифокального отека назначаются кортикостероиды и мочегонные препараты. Если медиана общей выживаемости

больных с МГМ без лечения составляет 1 мес, то терапия кортикостероидами продлевает ее до 2,5 мес (Dawood S., 2008). Дексаметазон вводят внутримышечно 8 мг 2 раза в день до 24 мг в сутки на фоне приема омепразола внутрь 20–40 мг в сутки (с целью профилактики стероидных язв). Больным сахарным диабетом дексаметазон следует назначать аккуратно и под постоянным контролем дневных колебаний глюкозы в крови.

Среди диуретиков препаратом выбора является диакарб, который в дозе 250 мг больные принимают внутрь утром. Подавление активности карбоангидразы в головном мозге обуславливает также и противосудорожную активность препарата. Длительность действия препарата до 12 ч.