

Московский научно - исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена –

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации ”

директор - академик РАМН Каприн А.Д.

Отделение нейрохирургии

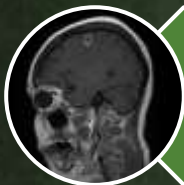
Зайцев А.М.



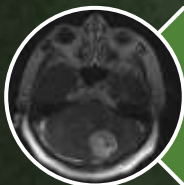
# Принципы комплексного лечения метастатических опухолей головного мозга. QUA VADIS ???

Бухара 2018

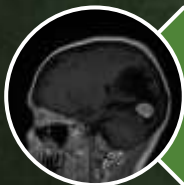
# Метастазы в головной мозг (эпидемиология)



Встречаются 45,8 случаев на 100 000 населения. Это около 70 000 человек в год



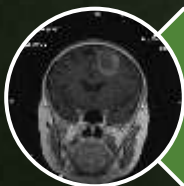
Внутричерепные метастазы являются наиболее частыми опухолевыми поражениями ЦНС (соотношение 10:1)



Прижизненная диагностика метастазов в общей популяции взрослых онкологических больных составляет 9,6%, по данным аутопсий - 24-45%



Прирост заболеваемости за 20 лет – в 20 раз



Внутричерепные метастазы являются причиной смерти 20% онкологических больных



# Продолжительность жизни

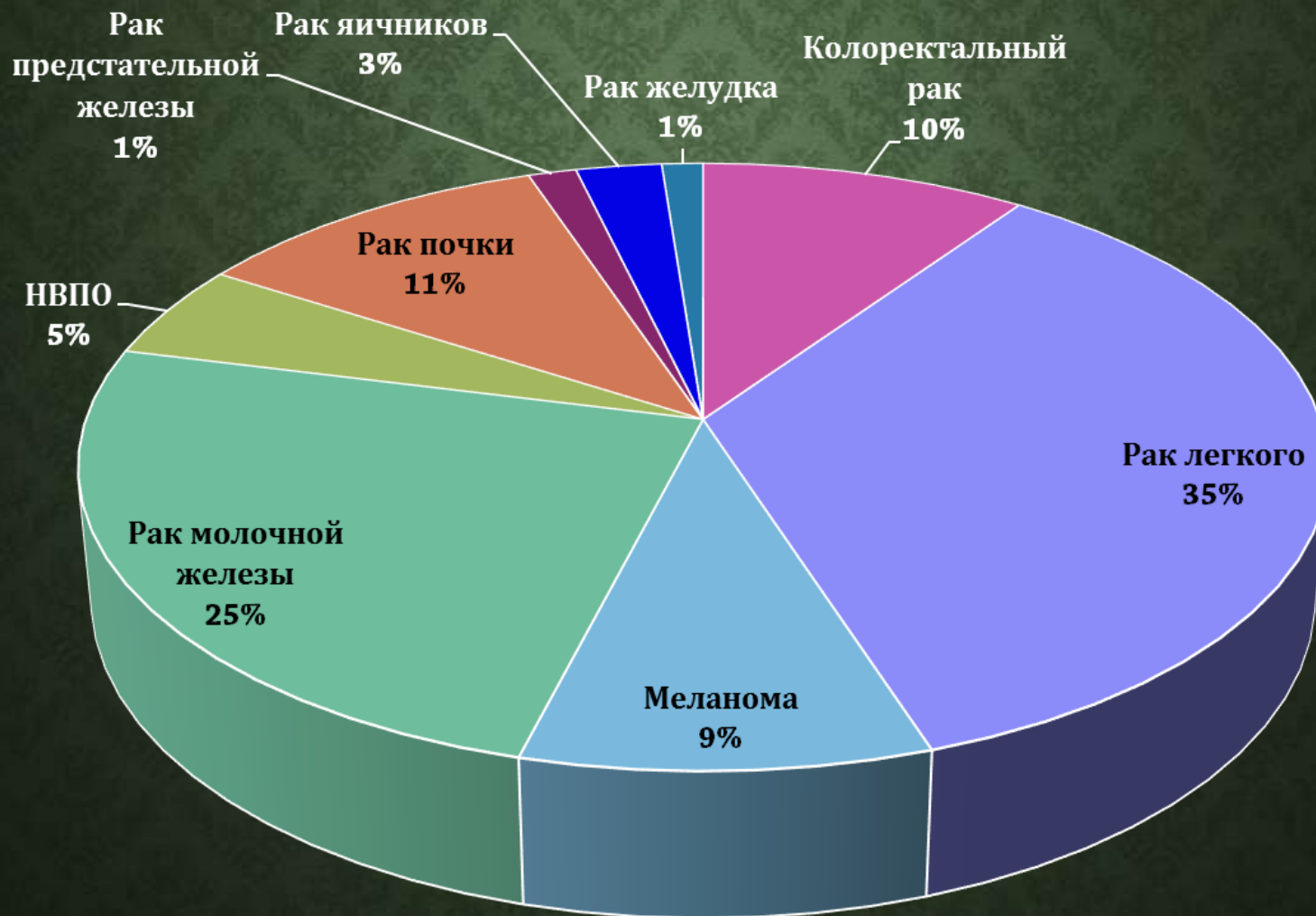


# Собственный опыт отделения нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ НМИРЦ МЗРФ



- **За период с 2008 по 2017 в нейрохирургическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена прошли лечение 480 пациентов**
- Мужчин **238 (49,6%)**
- Женщин **242 (50,4%)**
- **Возраст 24-84 (55,8 года):**
  - - средний возраст мужчин **57 лет**
  - - средний возраст женщин **52 года**
- **Катамнез прослежен у 450 больных**

# Распределение больных по первичному очагу





# Количество внутримозговых метастазов



- Солитарный – 373
- Олигометастазы (2-3) – 47
- Множественные – 60





# Локализация метастазов в головном мозге



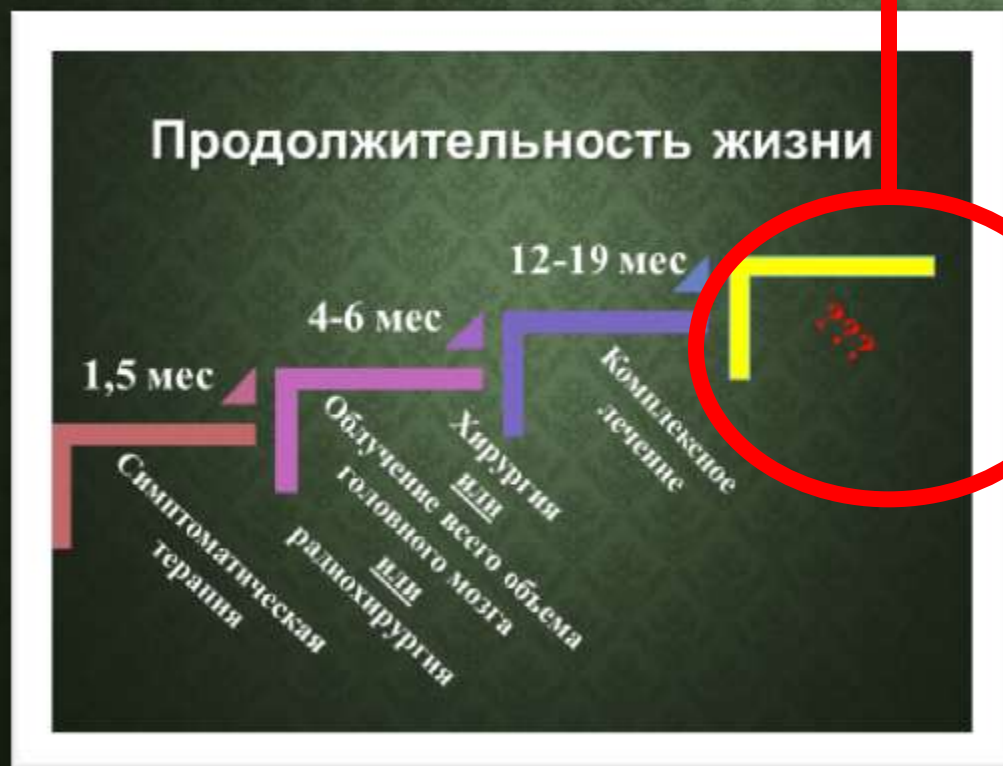
- Большие полушария – 347
- Мозжечок – 67
- Большие полушария + мозжечок – 66

# QUO VADIS ?



**ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ  
МЕДИЦИНА**

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ  
ЛЕЧЕНИЯ**



**ПРОВЕДЕНИЕ ШИРОКИХ  
НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
ПРЕПАРАТОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ  
БОЛЬНЫХ С МТС В  
ГОЛОВНОЙ МОЗГ**



# Персонализированный подход включает:



**Комплексная диагностика  
(ПЭТ-КТ, МРТ всего тела)**

**Наличие компетентной и многофункциональной  
патологоанатомической лаборатории  
(ИГХ, молекулярно-генетические исследования)**

**Индивидуальную оценку факторов прогноза**



**Значимые факторы, влияющие на общую выживаемость после хирургического лечения:**

Наличие экстракраниальных мтс  $p = 0,00398$

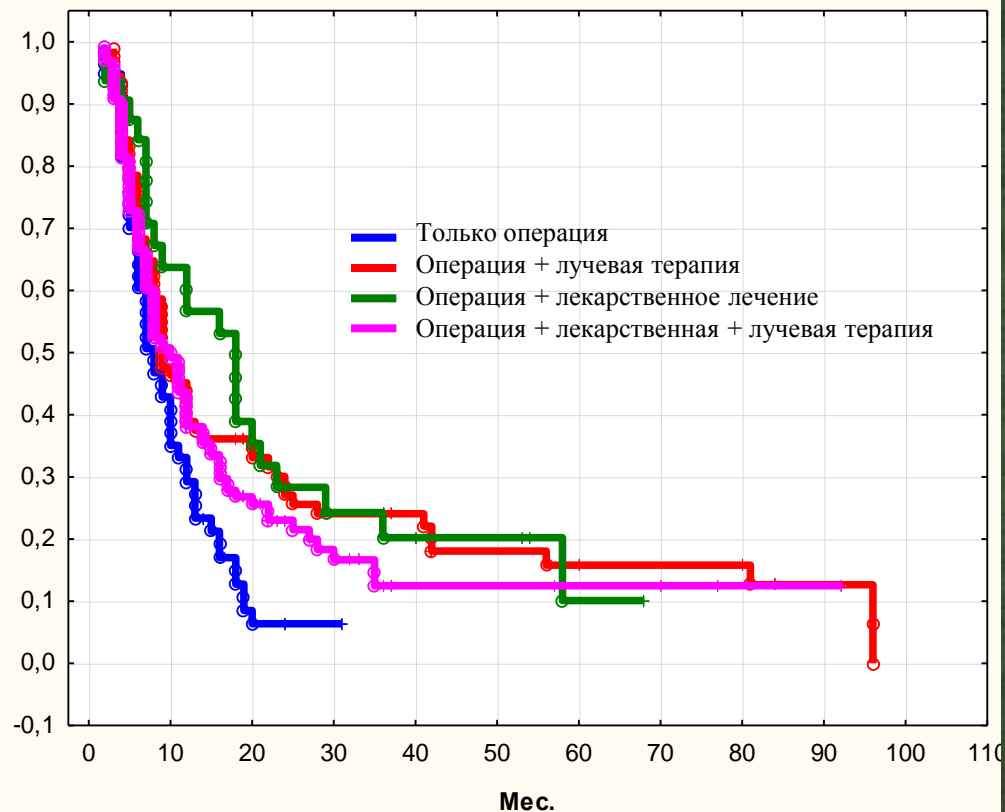
Время без прогрессирования  $p = 0,06835$

Количество мтс в головной мозг  $p = 0,00905$

Гистологическая природа первичной опухоли  $p = 0,01932$

Радикальность удаления мтс (по данным МРТ)  $p = 0,01493$

Общая выживаемость в зависимости от ранее проведенного лечения



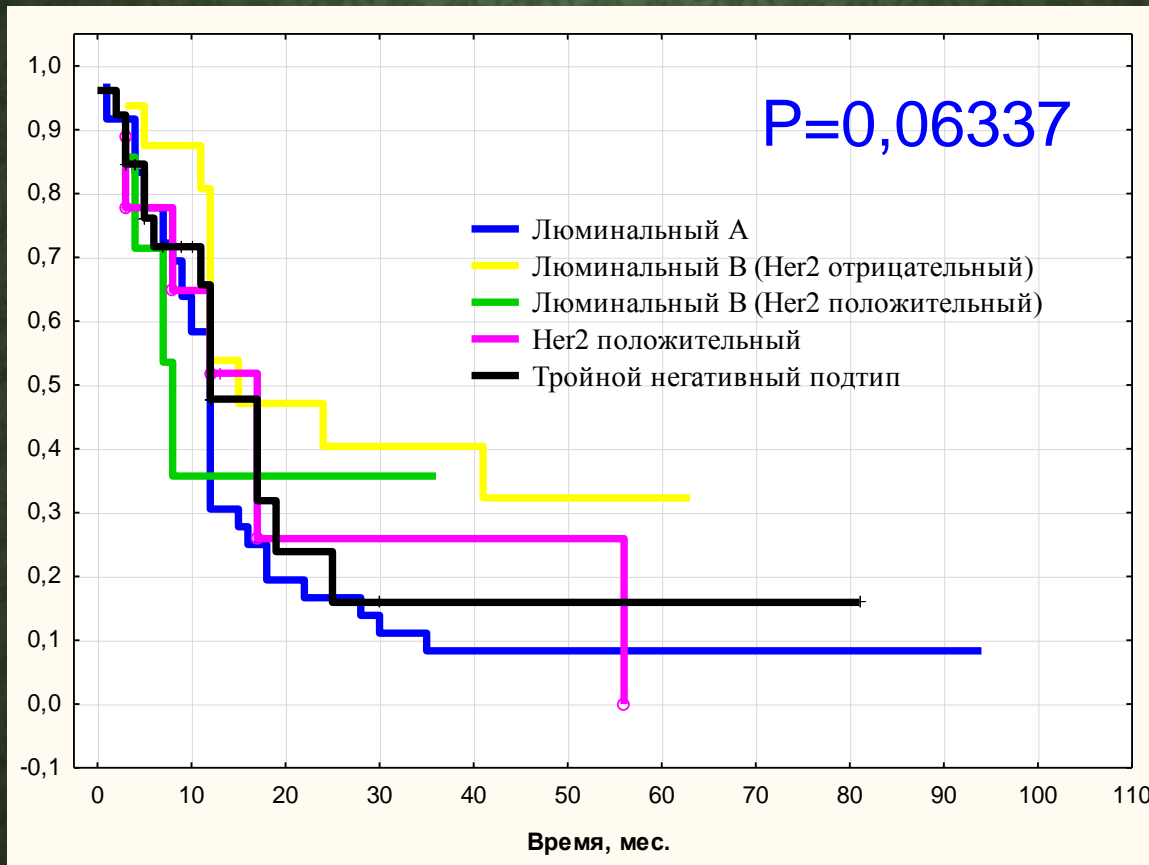
	Медиана общей выживаемости, мес.
Только операция	<b>7</b>
Операция + лучевая терапия	<b>9</b>
Операция + лекарственное лечение	<b>9</b>
Операция + лекарственная + лучевая терапия	<b>14</b>



# Биологическая предрасположенность опухоли к МГМ (РМЖ)



Характеристика	<b>ER-/PR/HER2-</b>	<b>HER2+</b>
<b>Частота МГМ</b>	6,2-6,7%	6,8-7,8%
<b>Частота МГМ при диссеминированном РМЖ</b>	25-46%	20-48%
<b>МГМ</b>	Ассоциируются с прогрессированием метастазов в других органах	Больные «доживают» до МГМ (в 33% случаев – единственный очаг прогрессирования)
<b>Роль системного лечения после лучевой терапии</b>	Минимальна	Увеличивает общую выживаемость
<b>Контроль за экстракраниальными метастазами после выявления МГМ</b>	Редко	50%
<b>Медиана выживаемости с момента выявления МГМ</b>	2,9-7 мес	от 3 до 33 месяцев
<b>Причина смерти</b>	Прогрессирование экстракраниальных метастазов	>50% - от прогрессирования МГМ



Молекулярный подтип	Медиана общей выживаемости, мес.
Люминальный А	13,5
Люминальный В (HER2 отрицательный)	7
Люминальный В (HER2 положительный)	12
HER2 положительный (не люминальный)	9,5
Базальноподобный (тройной негативный)	4

# Анализ общей выживаемости больных (n=1217) HER2+ мРМЖ с момента выявления МГМ

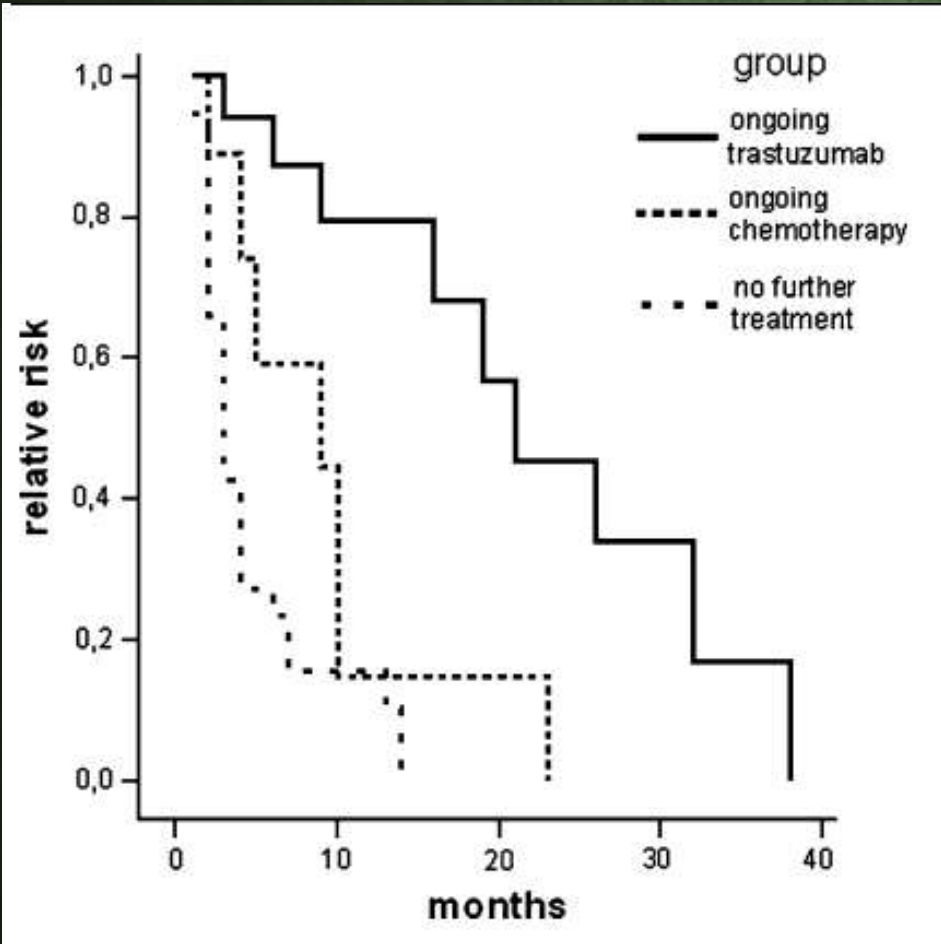


Автор	Число больных	Медиана общей выживаемости, мес.		P
		Лечение с трастузумабом	Лечение без трастузумаба	
Kirsch D.G. et al. 2005	47	26	9	<0.0001
Pindor M. et al. 2007	292	33.5	29.4	
Bartsch R. et al. 2007	53	21.0	9.0 и 3.0	<0.001
Church O.N. et al. 2008	26	11.9	3.0	0.05
Brufsky A. et al. 2008	332	17.5	5.5	
Dawood S. et al. 2008	280	11.6	6.1	0.03
Nam B.H. et al. 2008	56	12.8	4.0	<0.0011
Park I.H. et al. 2009	78	13.6	5.5	<0.001

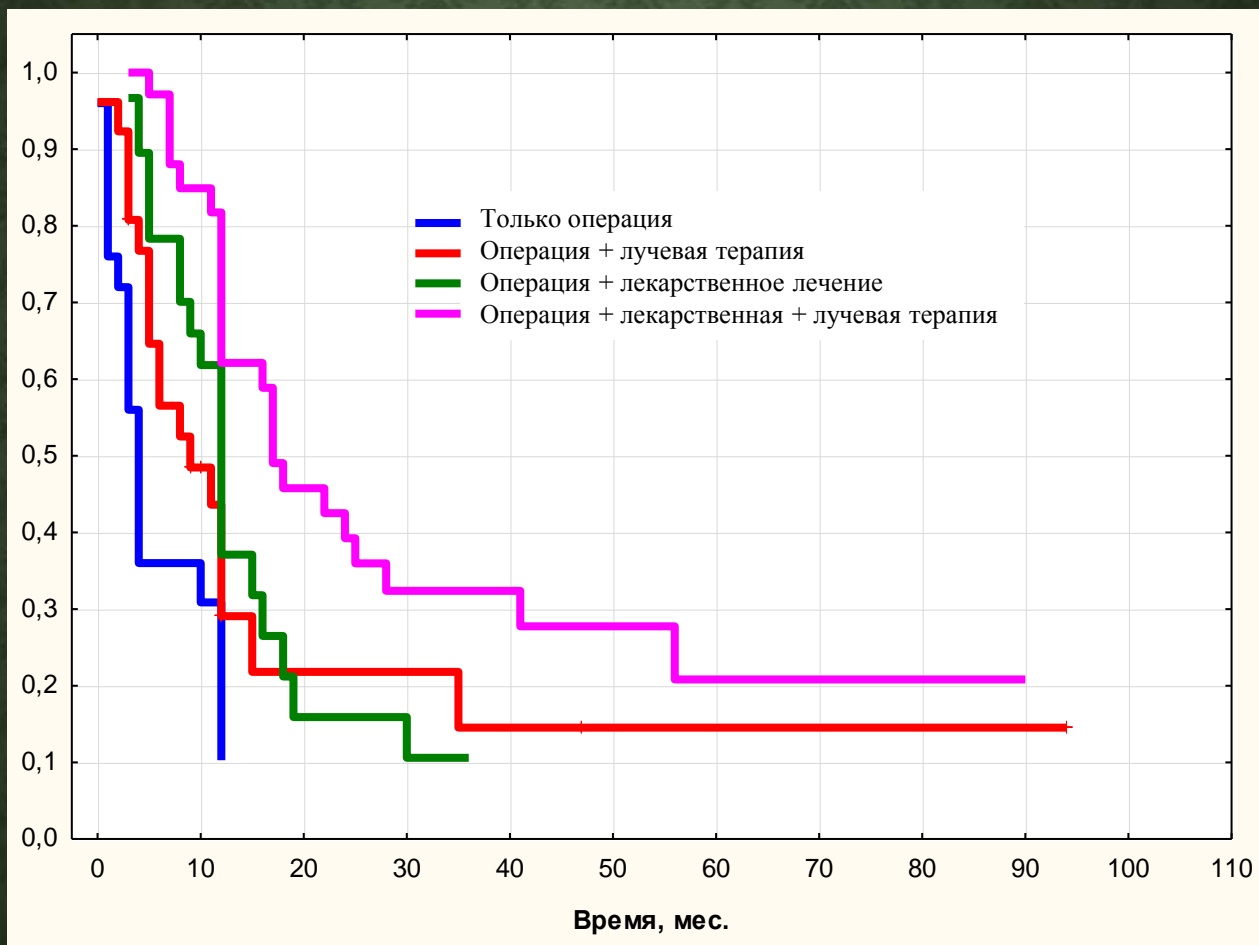




# Общая выживаемость больных (n=53) с МГМ HER2+ РМЖ после лучевой терапии



Лечение трастузумабом контролирует экстракраниальный процесс, при добавлении ДЛТ и повреждении ГЭБ – контроль прогрессирования МГМ



	Медиана выживаемости, мес.
Только операция	<b>4</b>
Операция + лучевая терапия	<b>8,5</b>
Операция + лекарственное лечение	<b>11</b>
Операция + лекарственная + лучевая терапия	<b>14</b>

# Немелкоклеточный рак легкого

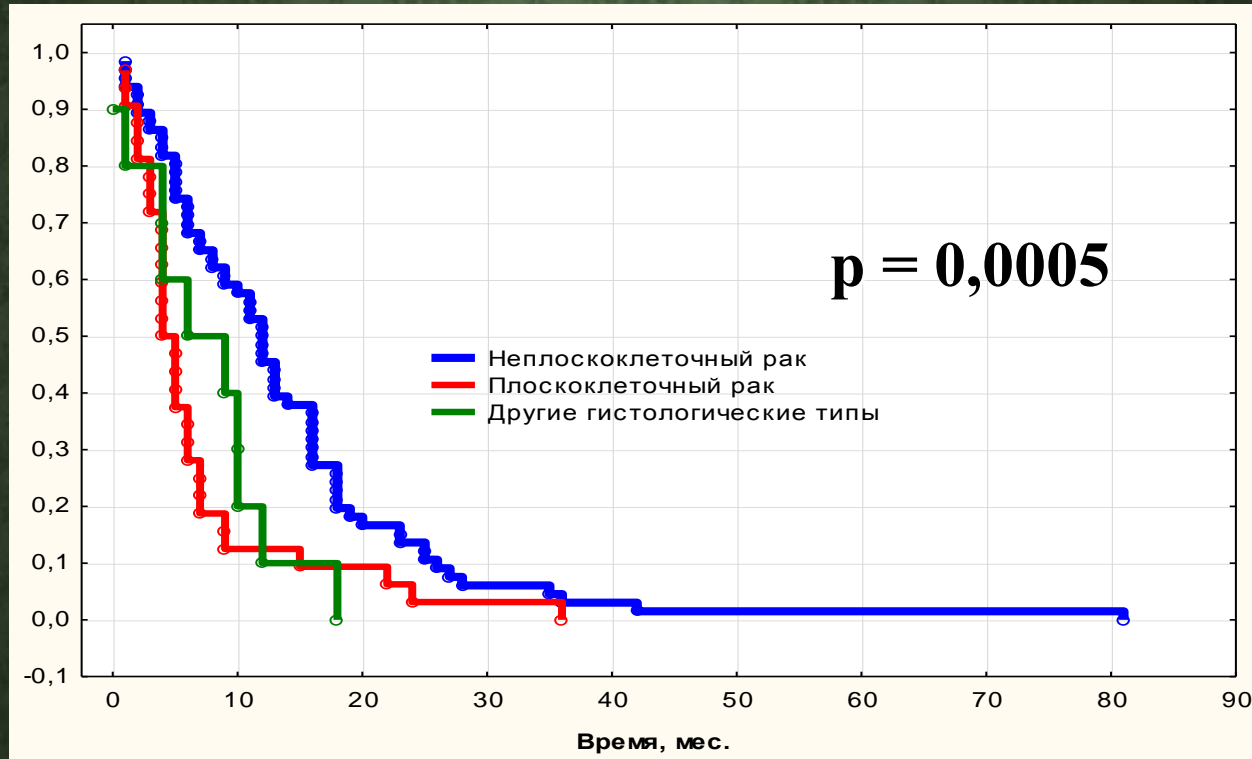


Роль таргетной терапии при МГМ мEGFR НМКРЛ:

- Контроль отдаленного метастазирования
- Радиосенсибилизирующие эффекты
- Клинический ответ по МГМ (66 - 89 % объективных ответов, время до прогрессирования – от 6,6 до 10 мес)



# Зависимость общей выживаемости от гистологической структуры опухоли



Гистологический тип

Медиана общей выживаемости, мес.

Неплоскоклеточный рак

12

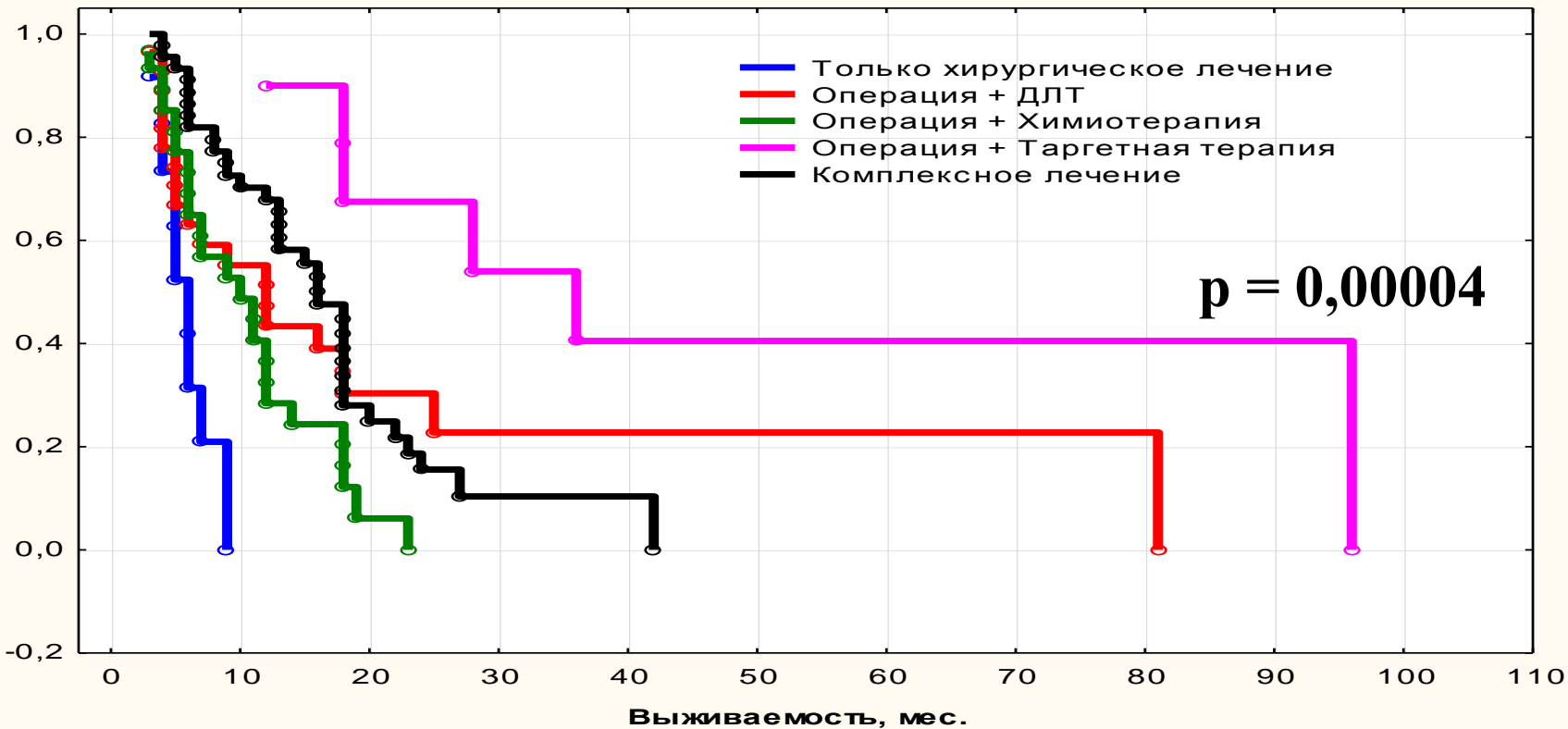
Плоскоклеточный рак

4,5

Другие типы (крупноклеточный, железисто-плоскоклеточная карцинома, карциноидные опухоли, мукоэпителиальная карцинома, нейроэндокринный рак)

7,5

# Системное лечение



	Кол-во больных (%)	Медиана опухоль-специфической выживаемости, мес.
<b>Только хирургическое лечение</b>	24	5
<b>Операция + ДЛТ</b>	24	10,5
<b>Операция + химиотерапия</b>	27	7
<b>Операция + лучевая + химиотерапия</b>	36	<b>13</b>
<b>Операция + Таргетная терапия</b>	16	<b>24,5</b>

# Рак почки



- клинический ответ по очагам в головном мозге (полные и частичные ответы) – 9%; стабилизация – 42%; при этом медиана общей выживаемости при использовании таргетной терапии увеличивается более, чем в 2 раза [Matrana et al. 2013].
- анти-**VEGF** не связана с увеличением частоты внутримозговых кровоизлияний [Carden et al. 2008].

# Выбор таргетного препарата



Итоговые данные исследования широкого доступа по Сорафенибу и Сунитинибу.

	<b>Сунитиниб</b>		<b>Сорафениб</b>	
	<b>Общее число больных (n = 3464) N (%)</b>	<b>Число больных с МТС в головном мозге (n = 213) N (%)</b>	<b>Общее число больных (n=1891) N (%)</b>	<b>Число больных с МТС в головном мозге (n=50) N (%)</b>
<b>Объективный ответ</b>	603 (17)	26 (12)	68 (4%)	2 (4)
<b>Полный ответ</b>	34 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
<b>Частичный ответ</b>	569 (16)	25 (12)	67(4)	2 (4)
<b>Стабилизация процесса</b>	2029 (59)	111(52)	1511 (80)	34 (68)
<b>Прогрессирование заболевания</b>	832 (24)	76 (36)	312 (16)	14 (28)
<b>Время без прогрессирования, мес. (ДИ 95%)</b>	10.9(10.3-11.2)	<b>5.6 (52-6.1)</b>	5.5 (5.1-5.8)	Нет данных
<b>Общая выживаемость, мес. (ДИ 95%)</b>	18.4 (17.4-19.2)	<b>9.2 (73-10.9)</b>	11.5(10.6-12.0)	Нет данных



# Системное лечение



	Медиана опухоль-специфической выживаемости, мес.
Только хирургическое лечение	5 (1-12)
Операция + облучение головного мозга	10 (3-46)
Операция + таргетная терапия	10 (3-73)
Операция + лучевая + таргетная терапия	14 (5-58)



# Прогностические факторы опухоли-специфической выживаемости

<b>Фактор, статически значимо влияющий на опухоль-специфическую выживаемость</b>	<b>p</b>
<b>RPA класс</b>	0,04
<b>MSKCC (Motzer)</b>	0,09
<b>Отсутствие нефрэктомии в анамнезе</b>	0,05
<b>Стадия первичной опухоли</b>	0,006
<b>Наличие экстракраниальных МТС</b>	0,01
<b>Более одного МТС в головном мозге</b>	0,02

# Меланома



- Клинический ответ и стабилизация на фоне химиотерапии (включая темозоламид) – 8-21%.
- Клинический ответ и стабилизация на фоне таргетной терапии (FDA – 8 ингибиторов BRAF и MEK) – 80% [Long GV, 2012]
- Длительное применение ингибиторов BRAF приводит к резистентности (приобретенная либо индивидуальная).
- Механизм преодоления резистентности – комбинация с ингибиторами MEK (кобиметиниб и др.)

# Меланома



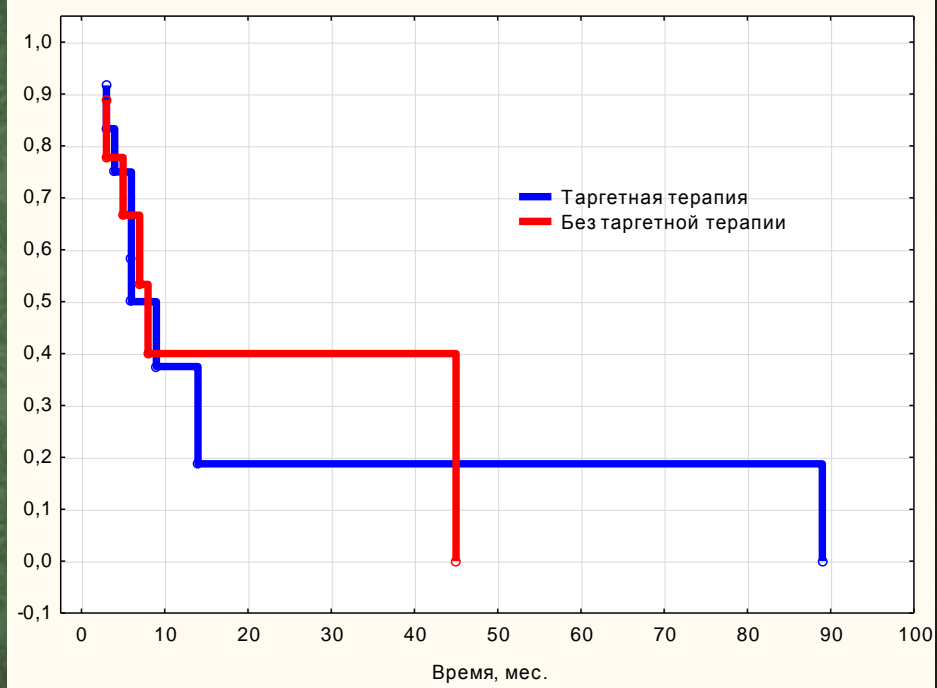
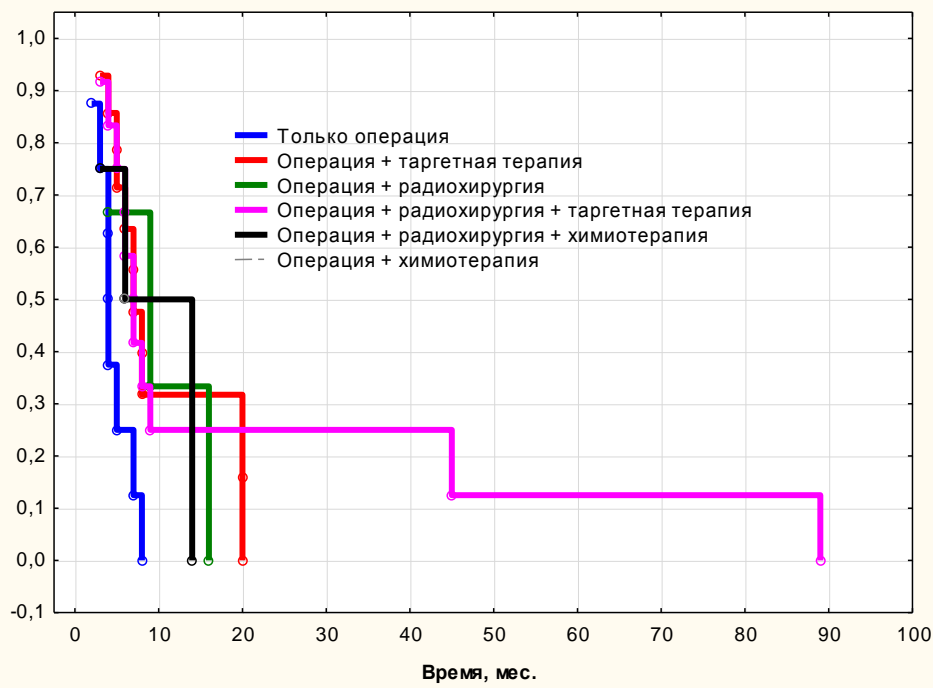
Автор	Группы больных	Подгруппы больных	Препарат	Группы больных, количество	Клинический ответ по внутричерепным очагам (%)	Медиана без прогрессирования, мес, нед.	Общая выживаемость, мес., нед
<b>Long et al</b>	Меланома с мутацией <b>BRAF</b>	Группа А: без предыдущего лечения МТС в ГМ	Дабрафениб	V600E: 74	39.2	4 (16.1 нед.)	8.2 (33.1 нед.)
				V600K: 15	6.7	2 (8.1 нед.)	7.7 (31.4 нед.)
		Группа В: ранее леченые МТС в ГМ		V600E: 65	30.8	4.1 (16.6 нед.)	4 (16.3 нед.)
				V600K: 18	22.2	4 (15.9 нед.)	5.2 (21.9 нед.)
<b>Kefford et al</b>	Меланома с мутацией <b>BRAF</b>	Группа А: без предыдущего лечения МТС в ГМ	Вемурафениб	90	18	3,7	7
		Группа В: ранее леченые МТС в ГМ		56	20	3,96	9,53

Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1087-1095.

Kefford R, Malo M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open label, single arm, phase 2, multicenter study. Paper presented at: 2013 Society for Melanoma Research Congress; November 2013; Philadelphia, PA.



# Системное лечение



	Медиана общей выживаемости, мес.
Только операция	4
Операция + химиотерапия	7
Операция + радиохирургия	7
Операция + радиохирургия + химиотерапия	8
Операция + таргетная терапия	9
Операция + радиохирургия + таргетная терапия	11

# Почему же все пациенты с BRAF+ ( $\approx 50\%$ пациентов) метастатической меланомой не получают таргетную терапию?



Стоимость терапии меланомы с мутацией в гене BRAF, тыс. руб./3 недели



Средневзвешенная стоимость 1 уп. Вемурафениба (56 табл. по 240 мг) – 118,9 т.р.

# «Болезнь легче предупредить, чем ее лечить» \*



- В группе больных **раком легкого** с мутацией EGFR в 12-месячный срок, получающих ингибиторы тирозинкиназ мтс в ГМ развились у 6%, у больных, получающих химиотерапию – в 19% случаев [Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Clin Cancer Res 2012;18:4406–441]
- В группе больных **раком почки** показано, что среднее время до развития МГМ среди больных, получавших таргетную терапию – 28 мес, а в группе без тирозинкиназных ингибиторов – 11,5 [Dudek AZ, Raza A, Chi M, Singhal M, Oberoi R, Mittapalli RK, et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. Clin Genitourin Cancer. 2013 Jun;11(2):155-60.].

# Современные принципы хирургического лечения: ключевые аспекты



## Отбор больных

- операция – часть комплексного лечения
- решение об операции – решение консилиума, а не хирурга!

## Абластия и радикальность

- флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, радиочастотная термоабляция, криотерапия

## Функциональные исходы

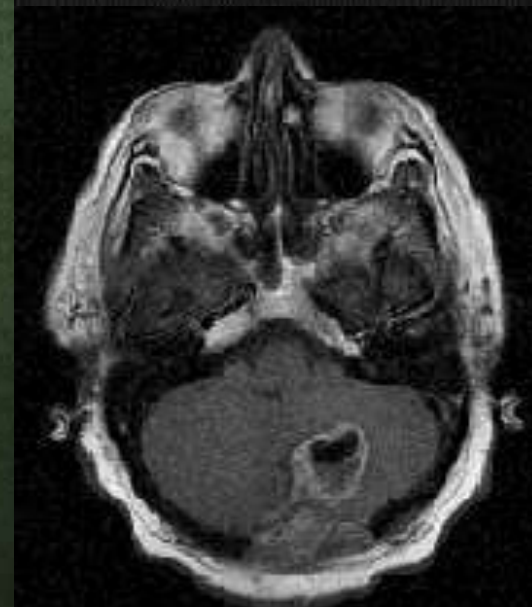
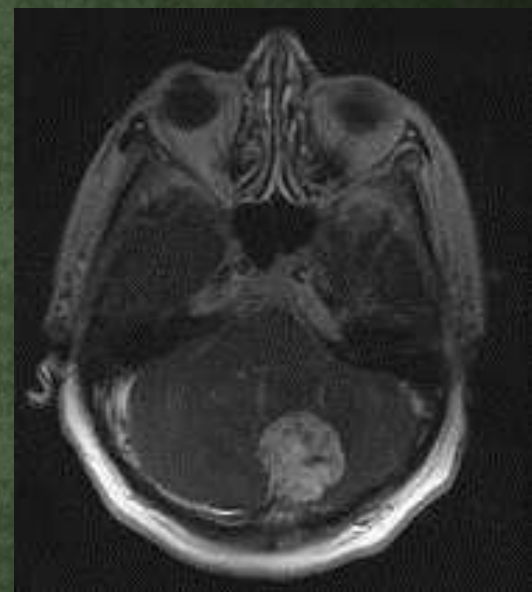
- нейромониторинг, стереотаксическая, ультразвуковая навигация, краниотомия в сознании и др.



# Преимущества хирургического лечения



- **Возможность удаления крупных МТС (>3 см в диаметре)**
- **Быстрый регресс неврологической симптоматики**
- **Устранение масс-эффекта**
- **Гистологическая верификация внутримозгового новообразования**
- **Создание условий для комплексного лечения**
- **Отсутствие системного эффекта**
- **Значительное увеличение медианы выживаемости**



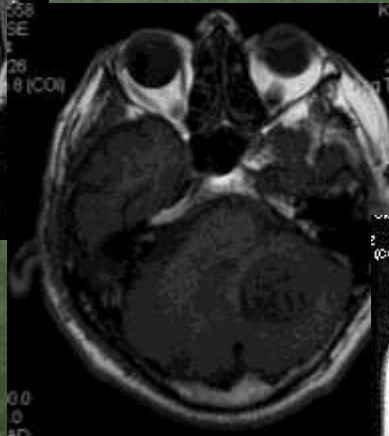
# В своей работе мы выделяем 4 вида метастатических опухолей:



Солидный



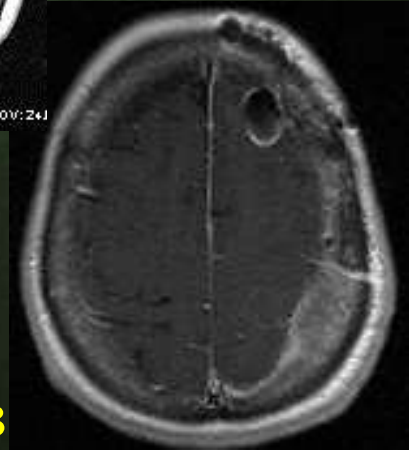
Кистозный



Смешанный



Канцероматоз







# Современные методы, улучшающие результаты хирургического лечения

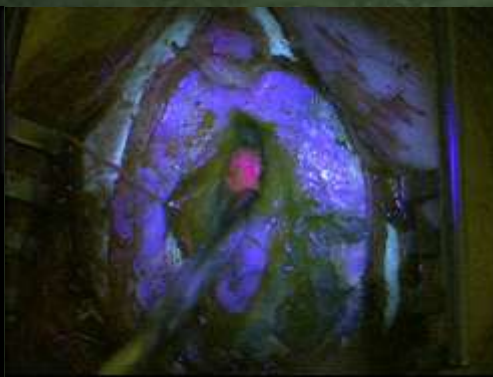
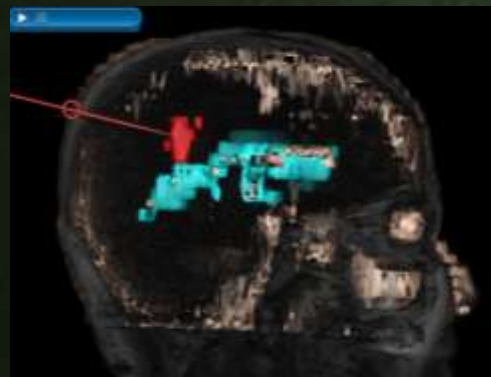
**Улучшение локального контроля,  
качества жизни, снижение интраоперационной  
кровопотери**

**Использование  
стереотаксической  
навигации и  
нейромониторинг**

**Применение  
интраоперационной  
флюоресцентной  
диагностики**

**Рентген-  
эндovasкулярные  
методики**

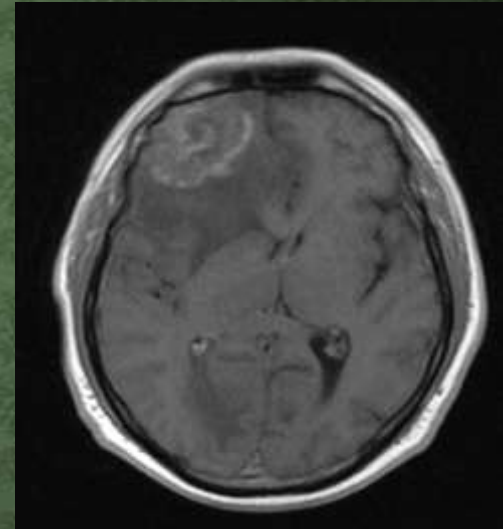
**Применение  
интраоперационной  
фотодинамической  
терапии**



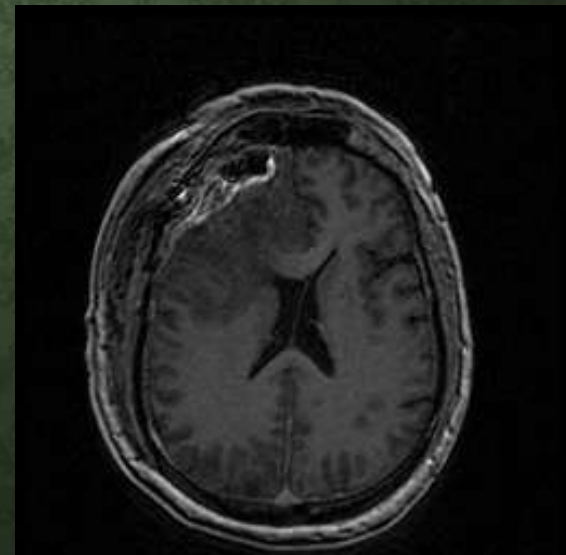
# Хирургия солидных метастазов



Хирургия солидных метастазов головного мозга предполагает удаление опухоли единым блоком на первом этапе.



Затем осуществляется контроль остаточной опухоли при помощи ИОФД и ее максимально возможное удаление.



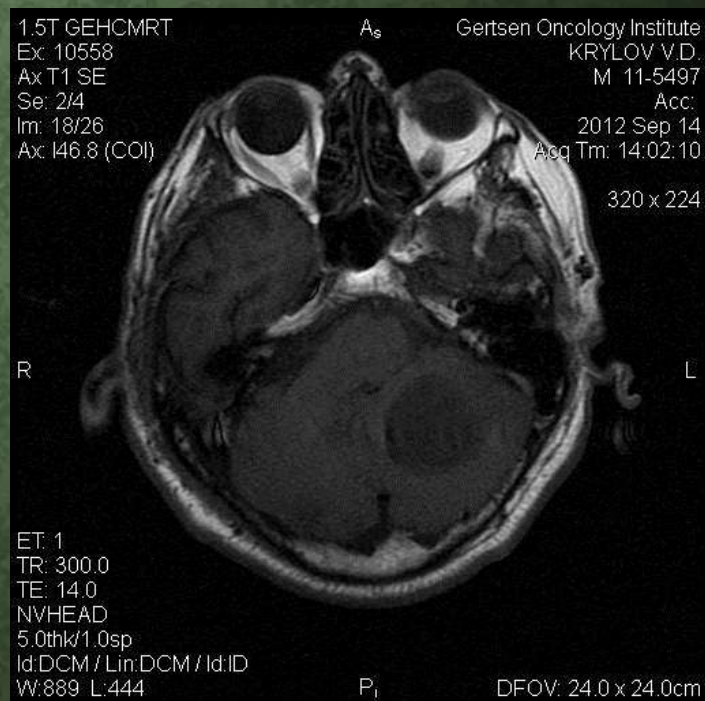


# Хирургия кистозных метастазов



Хирургия кистозных метастазов головного мозга начинается с дренирования опухолевой кисты на первом этапе.

Вторым этапом под контролем ФД резецируются флуоресцирующие участки опухолевой кисты.



# Хирургия смешанных метастазов



Хирургия смешанных по строению метастазов головного мозга часто заключается в фрагментарном удалении опухоли ввиду ее разнородной структуры, сопровождающееся ИОФД на всех этапах операции





# Абсолютные противопоказания к операции



- ✓ Множественные мелкие многоуровневые многодолевые топически разобщенные МТС в полушариях большого мозга и мозжечка
- ✓ МТС в подкорковых узлах
- ✓ МТС в стволе мозга
- ✓ **Генерализация опухолевого процесса, при которой тяжесть экстракраниального поражения превалирует над неврологическими симптомами**

# Послеоперационное лечение



Решение мультидисциплинарного консилиума в составе нейрохирурга, радиолога, химиотерапевта, онколога профильной специализации:

- **Радиохирургия**
- **Лучевая терапия**
- **Лекарственное лечение**
- **Операция на первичном очаге и/или экстракраниальном очаге**



# Заключение



- Взаимодействие врачей различных специальностей в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга – единственный путь увеличения выживаемости больных
- Оказание помощи пациентам с метастатическим поражением головного мозга должно осуществляться в онкологических центрах, оснащенных специализированным лечебным и диагностическим комплексом, обладающих нейрохирургическим, радиологическим, химиотерапевтическим и реабилитационным отделениями и грамотной патологоанатомической службой.
- Необходимо формирование канцер-регистра метастатических опухолей ЦНС, а также введение алгоритмов обследования онкологических пациентов с опухолями, наиболее часто метастазирующими в головной мозг
- Хирургическое лечение приводит к быстрому регрессу неврологического дефицита и создает условия для проведения дальнейшего лечения

# КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД: НЕЙРОХИРУРГ, РАДИОТЕРАПЕВТ, ХИМИОТЕРАПЕВТ



Ожидание



Реальность



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**