

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Коллектив авторов: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Борисова Т.Н., Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л., Назаренко А.В., Смолин А.В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-113-127

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, таргетная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, хирургическое лечение

По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет 8–10% всех случаев онкологических заболеваний. Частота МГМ различается в зависимости от локализации первичного очага и составляет при раке легкого — 19,9%, меланоме — 6,5%, раке почки — 6,5%, раке молочной железы — 5,1% и 1,8% в случае колоректального рака. Подавляющее большинство МГМ обусловлено гематогенным распространением опухолевых клеток из первичного очага. В головном мозге метастазы локализуются преимущественно на границе между серым и белым веществом, а также на стыке бассейнов средней мозговой и задней мозговой артерий. Среди злокачественных опухолей наиболее высокий метастатический потенциал имеют меланома и мелкоклеточный рак легкого, при которых МГМ развиваются ко 2-му году наблюдения у 50–80% пациентов с диссеминированным процессом. Метастазы меланомы имеют наихудший прогноз опухолевого контроля и выживаемости. По данным аутопсии, у 25–40% онкологических пациентов имеются не диагностированные при жизни МГМ. Метастатическое поражение головного мозга 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 мозга: в паренхиме, в твердой или в мягкой мозговой оболочках, в субарахноидальном пространстве и желудочках мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80–85%, метастазы в мозжечке — 10–15%, в стволе мозга — 3–5%, в мозговых оболочках — 1–2%. Такое распределение, вероятно, зависит от кровоснабжения мозга.

Цитирование: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Борисова Т.Н., Ветлова Е.Р., Голанов А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 113–127.

В связи с увеличением продолжительности жизни онкологических больных увеличивается и частота МГМ. Возникновение МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана продолжительности жизни у больных с нелечеными МГМ составляет 51 день. В связи с этим эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов.

1. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Общая выживаемость больных с МГМ и планирование лечения зависят от клинических факторов (возраст пациента, общее состояние (по шкале Карновского), неврологический дефицит), биологических факторов 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 общей выживаемости больных с МГМ являются рекурсивный парциальный анализ (табл. 1) и шкала прогноза общей выживаемости GPA (табл. 2).

Таблица 1. Прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов с метастазами в головном мозге

Класс	Рекурсивный парциальный анализ (РПА)	Медиана продолжительности жизни (мес.)
I класс	Общее состояние по шкале Карновского $\geq 70\%$ Возраст ≤ 65 лет Контроль первичной опухоли Отсутствие экстракраниальных метастазов	7,1
II класс	Все пациенты, не подпадающие под I или III класс	4,2
III класс	Общее состояние по шкале Карновского $< 70\%$	2,3

Таблица 2. Шкала прогноза общей выживаемости GPA

Клинические факторы	Баллы					Результат		
	0	0,5	1,0	1,5	2	Сумма баллов	Медиана продолжительности жизни	25–75 процентиль
Немелкоклеточный рак легкого								
Возраст	≥ 70	< 70	-	-	-	0–1	6,9	2,6–15,3
ИК	≤ 70	80	90–100	-	-	1,5–2,0	13,7	5,5–24,6
ЭКМ	Есть	-	Нет	-	-	2,5–3,0	26,5	10,7–53,8
Количество МГМ	> 4	1–4	-	-	-	3,5–4	46,8	от 25,8
EGFR/ALK	Нет	-	Есть	-	—			

Клинические факторы	Баллы					Результат		
	0	0,5	1,0	1,5	2	Сумма баллов	Медиана продолжительности жизни	25–75 процентиль
Рак молочной железы								
Возраст	≥60	<60	-			0–1	3,4	1,4–7,3
ИК	<50	60	70–80	90–100		1,5–2,0	7,7	3,0–15,2
Подтип РМЖ	ТН	-	Lum A	HER2	Lum B	2,5–3,0	15,1	5,9–27,4
						3,5–4	25,3	12,8–45,8
Меланома								
ИК	≤70	-	70–80	-	90–100	0–1	3,4	1,6–6,0
Количество МГМ	>3	-	2–3	-	1	1,5–2,0	4,7	2,5–11,0
						2,5–3,0	8,8	4,6–14,6
						3,5–4	13,2	7,1–25,8
Рак почки								
ИК	≤70	-	70–80	-	90–100	0–1	3,3	1,3–7,5
Количество МГМ	>3	-	2–3	-	1	1,5–2,0	7,3	2,9–15,8
						2,5–3,0	11,3	5,0–18,9
						3,5–4	14,8	6,6–32,2
Колоректальный рак								
ИК	≤70	70	80	90	100	0–1	3,1	1,8–6,2
						1,5–2,0	4,4	2,4–10,4
						2,5–3,0	6,9	4,1–15,2
						3,5–4	13,5	9,9–27,1
ИК	Индекс Карновского							
ЭКМ	Экстракраниальные метастазы							
МГМ	Метастазы в головной мозг							
РМЖ	Рак молочной железы							
Lum A	Люминальный подтип А							
Lum B	Люминальный подтип В							
HER2	HER2-положительный подтип							
ТН	Тройной негативный (рак молочной железы)							
EGFR	Наличие или отсутствие мутации в гене EGFR (только для аденокарциномы)							
ALK	Наличие или отсутствие транслокации ALK (только для аденокарциномы)							

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

- одиночные метастазы: один метастаз в головном мозге, в т.ч. солитарный метастаз (предполагает отсутствие других отдаленных метастазов);
- олигометастатическое поражение головного мозга: 2–3 очага в головном мозге;
- множественные метастазы: ≥ 4 очагов в головном мозге

В зависимости от макроструктуры метастазы в головном мозге могут быть солидной, кистозной и кистозно-солидной структуры.

3. ДИАГНОСТИКА

Обследование включает в себя:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- неврологический осмотр;
- офтальмологический осмотр с оценкой симптомов внутричерепной гипертензии;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением: T1 (\pm контраст, шаг — 1–3 мм) и T2 диффузно-взвешенные изображения, режим FLAIR;
- КТ головного мозга с в/в контрастированием (шаг — 1 мм) — при невозможности МРТ или при поражении костных структур;
- R-графия органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфоузлов;
- сцинтиграфия костей скелета;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функций печени, почек;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием;
- ПЭТ/КТ всего тела или диффузионная МРТ всего тела.

При метастазах опухоли не выявленной первичной локализации — см. соответствующий раздел практических рекомендаций.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения МГМ используются следующие методы:

- хирургический
- лучевой:
 - стереотаксическая ЛТ (радиотерапия/радиохирургия)
 - ЛТ всего головного мозга
- лекарственный
- комбинированное/комплексное лечение.

4.1. Локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (хирургическое лечение, ЛТ, стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия)

4.1.1. Ограниченное метастатическое поражение головного мозга (1–4 метастаза)

4.1.1.1. Благоприятный прогноз: общее состояние по шкале Карновского $\geq 70\%$, по шкале ECOG 0–1 балл, РПА 1–2 балла, отсутствие или ограниченное количество экстракраниальных метастазов, контролируемые экстракраниальные проявления болезни, имеются резервы системного лечения, есть драйверные мутации (HER2 — при раке молочной железы, BRAF — при меланоме, мутации EGFR, транслокации ALK и ROS1 — при немелкоклеточном раке легкого и т.д.):

- при одиночном / солитарном очаге $> 2,5$ см, или очаге любых размеров с масс-эффектом — хирургическое удаление с последующим локальным облучением ложа удаленной опухоли или облучением всего головного мозга; при невозможности хирургического лечения — стереотаксическая ЛТ в режиме гипофракционирования;
- у пациентов с 1–4 МГМ добавление ЛТ всего головного мозга к хирургическому лечению или к стереотаксической ЛТ улучшает интракраниальный контроль метастатических очагов, не увеличивает общую выживаемость и увеличивает риск когнитивных расстройств;
- при максимальных размерах одного из очагов $> 2,5$ см или очаге любых размеров с масс-эффектом предпочтительно хирургическое удаление «крупного» очага с последующей стереотаксической ЛТ ложа удаленного очага и оставшихся очагов; при невозможности хирургического лечения — стереотаксическая ЛТ в режиме гипофракционирования «крупного» очага с последующим радиохирургическим лечением оставшихся очагов;
- при наличии 1–4 очагов с максимальными размерами $< 2,5$ см, без масс-эффекта, и отсутствии активирующих мутаций — стереотаксическая ЛТ и/или облучение всего головного мозга;
- при наличии 1–4 очагов $< 2,5$ см без неврологических симптомов и с драйверными мутациями в опухоли возможна таргетная терапия с последующей стереотаксической ЛТ;

- при развитии интракраниальных рецидивов рекомендуется проведение локального (хирургическое, стереотаксическая ЛТ, облучение всего головного мозга) и системного противоопухолевого лечения в зависимости от клинической ситуации.

4.1.1.2. Неблагоприятный прогноз: общее состояние по шкале Карновского <70%, по шкале ECOG 2–3 балла, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения, нет драйверных мутаций:

- симптоматическое лечение;
- облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение у отдельных категорий пациентов.

Рекомендуемый алгоритм локального контроля при ограниченном метастатическом поражении головного мозга (1–4 метастаза) представлен на рис. 1.

4.1.2. Множественное метастатическое поражение головного мозга (≥ 5 метастазов)

4.1.2.1. Благоприятный прогноз: общее состояние по шкале Карновского ≥70%, по шкале ECOG 0–1 балл, отсутствие или ограниченное количество экстракраниальных метастазов, контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения, есть драйверные мутации (HER2 — при раке молочной железы, BRAF — при меланоме, мутации EGFR, транслокации ALK и ROS1 — при немелкоклеточном раке легкого и т.д.):

- при размерах одного из очагов >2,5 см предпочтительно хирургическое удаление «крупного» очага с последующим облучением всего головного мозга или стереотаксической ЛТ очага удаленного очага и оставшихся очагов (при количестве очагов от 5 до 10);
- при невозможности хирургического лечения — облучение всего головного мозга или стереотаксическая ЛТ в режиме гипофракционирования «крупного» очага с последующим радиохирургическим лечением оставшихся очагов;
- при размерах очагов <2,5 см — облучение всего головного мозга или стереотаксическая ЛТ при наличии от 5 до 10 метастатических очагов;
- при отсутствии неврологических симптомов и наличии в опухоли драйверных мутаций возможна таргетная терапия с последующей ЛТ всего головного мозга и/или стереотаксической ЛТ;
- при развитии интракраниальных рецидивов — локальное (хирургическое, стереотаксическая ЛТ, облучение всего головного мозга) и системное противоопухолевое лечение в зависимости от клинической ситуации.

4.1.2.2. Неблагоприятный прогноз: общее состояние по шкале Карновского <70%, по шкале ECOG 2–3 балла, множественные экстракраниальные метастазы,

не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения, нет драйверных мутаций:

- симптоматическое лечение;
- облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение у отдельных категорий пациентов.

Рекомендуемый алгоритм локального контроля при множественном метастатическом поражении головного мозга (≥ 5 метастазов) представлен на рис. 2.

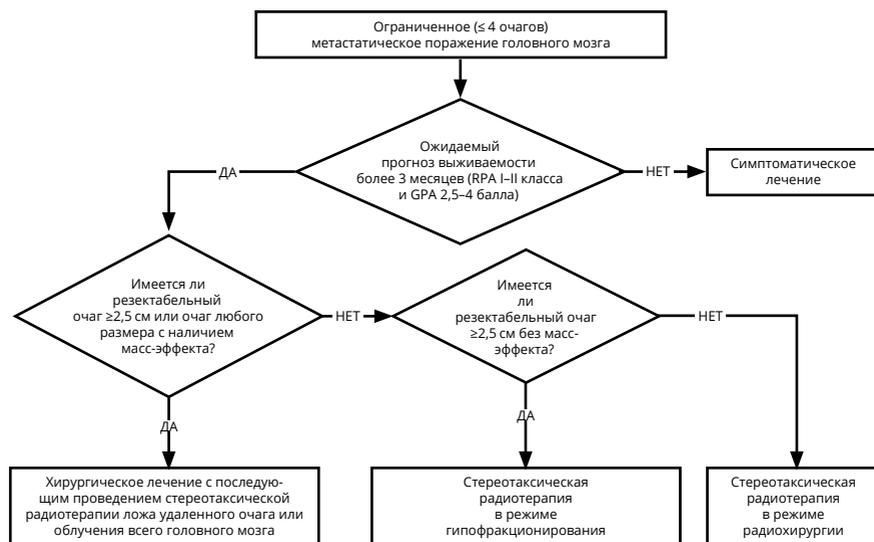


Рисунок 1. Алгоритм локального контроля при ограниченном метастатическом поражении головного мозга (1–4 метастаза в головном мозге).

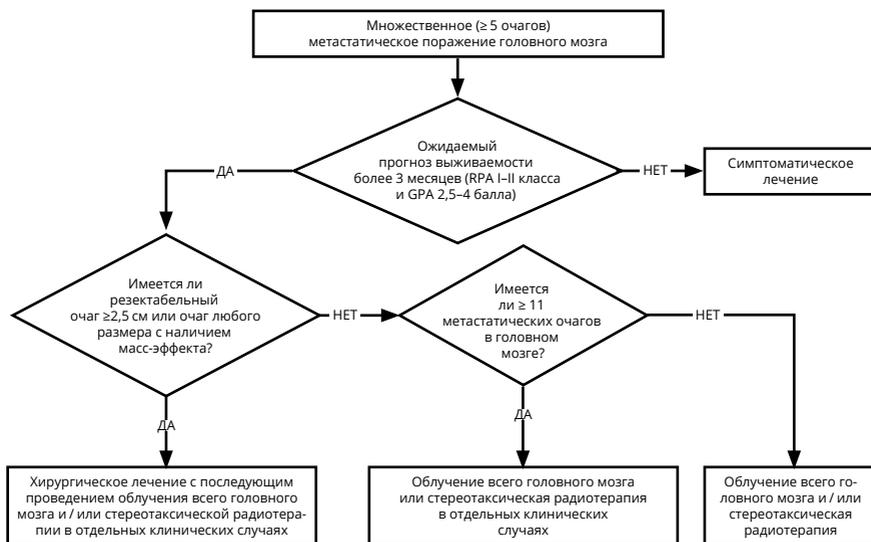


Рисунок 2. Алгоритм локального контроля при множественном метастатическом поражении головного мозга (≥5 очагов в головном мозге).

4.2. Противоопухолевая лекарственная терапия

Системная противоопухолевая терапия (ХТ, таргетная терапия, иммунотерапия) на первом этапе лечения возможна в следующих случаях:

- бессимптомное метастатическое поражение головного мозга;
- потенциальная чувствительность опухоли к системному лечению:
 - рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2;
 - немелкоклеточный рак легкого с мутацией EGFR, транслокацией ROS1 или транслокацией ALK;
 - мелкоклеточный рак легкого;
 - меланомы с мутацией BRAF
 - рак яичников, в т.ч. с мутациями BRCA1 и BRCA2).

Выбор схемы лекарственного лечения зависит, в первую очередь, от морфологического варианта первичной опухоли и ее биологических характеристик, а также предшествующей лекарственной терапии. Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2–3 цикла ХТ или каждые 2–3 мес. таргетной терапии / иммунотерапии. Лечение проводится до прогрессирования болезни. Оценка эффективности лечения при МГМ проводится по критериям RANO (табл. 2). Оценка эффективности лечения экстракраниального опухолевого процесса проводится по критериям RECIST.

Таблица 3. Клинико-рентгенологические критерии оценки эффективности лечения метастатических опухолей головного мозга

	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование болезни
Измеряемые очаги (>1,0 см)	Нет	Уменьшение на $\geq 30\%$ суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными	Уменьшение на <30% или увеличение на $\leq 20\%$ суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными	Увеличение на $\geq 20\%$ суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными
Неизмеряемые очаги (<1,0 см)	Нет	Стабильны или уменьшаются	Стабильны или уменьшаются	Появление новых очагов (если ранее не выявлялись и стали определяться как минимум в двух проекциях)
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Появление новых очагов
Кортикостероиды	Нет	Доза стабильна или снижается	Доза стабильна или снижается	Не оцениваются
Неврологическое состояние	Стабильно или улучшилось	Стабильно или улучшилось	Стабильно или улучшилось	Ухудшилось
Критерии оценки эффекта	Сочетание всех факторов	Сочетание всех факторов	Сочетание всех факторов	Наличие любого из указанных факторов

В случае изолированных МГМ или при прогрессировании интракраниального процесса возможно продолжение проводимой таргетной терапии или иммунотерапии (если эти виды лечения контролируют экстракраниальный процесс) с подключением методов локального контроля МГМ (нейрохирургическое лечение, стереотаксическая ЛТ, ЛТ на весь головной мозг). При хирургическом удалении МГМ рекомендуется изучение морфологических и биологических характеристик удаленной ткани с целью коррекции противоопухолевой лекарственной терапии при необходимости. При выборе варианта лекарственной терапии, помимо морфологической и биологической характеристик опухоли, необходимо учитывать общее состояние пациента, в т.ч. неврологический статус, сопутствующую патологию. Рекомендуемые режимы противоопухолевой лекарственной терапии при МГМ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии метастазов различных солидных опухолей в головном мозге

Режим лекарственной терапии	Примечания
Мелкоклеточный рак легкого	
Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + карбоплатин АУС-5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., до 6 курсов	1 линия лечения, совместно с ЛТ всего головного мозга
Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., до 6 курсов	1 линия лечения, совместно с ЛТ всего головного мозга

Режим лекарственной терапии	Примечания
Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цисплатин 80 мг/м ² в/в 1-й день, каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения
Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин по AUC-5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения у пожилых и ослабленных больных (состояние по шкале ECOG 2 балла) или II линия, если ранее использовалась схема EP (этопозид + цисплатин)
Топотекан 1,25 мг/м ² в/в в 1-5-й дни, каждые 4 нед., до 6 курсов	II-III линии лечения
Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	III линия лечения (у больных, получавших ранее производные платины) в сочетании с локальным лечением или при бессимптомных МГМ
Немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома, без мутации EGFR, без транслокации ALK)	
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC-5 в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в каждые 3 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия (в монотерапии при невозможности применения препаратов платины) или II линия лечения
Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия после ХТ или таргетной терапии в сочетании с локальным лечением или при бессимптомных МГМ
Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения при положительной экспрессии PD-L1 в опухоли (>50%) в сочетании с локальным лечением или при бессимптомных МГМ
Пембролизумаб 2 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения после ХТ или таргетной терапии при положительной экспрессии PD-L1 (>1%) в сочетании с локальным лечением или при бессимптомных МГМ
Атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения после ХТ или таргетной терапии в сочетании с локальным лечением или при бессимптомных МГМ
Немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с мутацией гена EGFR 19 и 21 экзонов)	
Гефитиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Эрлотиниб 150 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования до неприемлемой токсичности	I линия лечения
Афатиниб 40 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения при аденокарциноме с мутацией 19 экзона гена EGFR
Осимертиниб 80 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения II линия лечения при прогрессировании на фоне ингибиторов EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) и наличии в опухоли мутации T790M

Режим лекарственной терапии	Примечания
Мемелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с транслокацией ALK)	
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I-II линии лечения
Кризотиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Церитиниб 750 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
II линии лечения (при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом)	
Алектиниб 1200 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
II линии лечения (при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом)	
Мемелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с транслокацией ROS1)	
Кризотиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Мемелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с мутацией BRAF)	
Дабрафениб 150 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Мемелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с гиперэкспрессией HER2)	
Трастузумаб 6 мг/кг в/в (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. или 2 мг/кг в/в (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно + ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения или продолжение введения трастузумаба со сменой режима ХТ (если пациент ранее уже получал лечение) + локальная терапия (ЛТ всего головного мозга или радиохирургическое лечение)
Рак молочной железы без гиперэкспрессии HER2	
Капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения, в т.ч. в сочетании с ЛТ
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3–4 нед., до 6 курсов	У ранее леченных больных, при рецидиве опухолевого процесса в головном мозге после ЛТ, у больных с тройным негативным раком молочной железы, при мутациях BRCA1/2
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения больных с тройным негативным раком молочной железы, при мутациях BRCA1/2
Паклитаксел 60 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC-2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	
FAС: 5-фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения
АС: доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия лечения
СМФ: циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь или внутримышечно в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения

Режим лекарственной терапии	Примечания
Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2	
Трастузумаб 6 мг/кг в/в (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. или 2 мг/кг в/в (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно + ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения (предпочтительны комбинации трастузумаба с таксанами) или продолжение введения трастузумаба со сменой режима ХТ (если пациент ранее уже получал лечение) + локальная терапия (ЛТ всего головного мозга или радиохирургическое лечение)
Капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед. + лапатиниб 1250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
Капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед. + лапатиниб 750–1000 мг/сут. внутрь ежедневно + трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. (нагрузочная доза — 8 мг/кг) до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Пертузумаб 420 мг в/в (нагрузочная доза — 840 мг) в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг в/в (нагрузочная доза — 8 мг/кг) в 1-й день каждые 3 недели + таксаны (в I линии лечения) до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В сочетании с локальным контролем (ЛТ всего головного мозга или радиохирургическое лечение)
Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	При прогрессировании на фоне терапии с включением трастузумаба или трастузумаба + пертузумаба или лапатиниба; в сочетании с локальным контролем (ЛТ всего головного мозга или радиохирургическое лечение)
Меланома без BRAF мутации	
Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения
Ломустин 100 мг/м ² внутрь каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения
Темозоломид 150 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² /сут. в/в в 1–5-й дни каждые 4 нед., 6 курсов	I–II линии лечения
Фотемустин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни (индукционный курс); далее — 100 мг/м ² в/в каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения
Ипилимумаб 3 мг/кг в/в каждые 3 нед. 4 введения	I–II линии лечения, в сочетании с локальным контролем
Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ
Ипилимумаб 3 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. (4 введения) + ниволумаб 1 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели (4 введения), далее — ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ
Пембролизумаб 2 мг/кг в/в в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ
Меланома с BRAF мутацией	
Вемурафениб 960 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения

Режим лекарственной терапии	Примечания
Дабрафениб 150 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Вемурафениб 960 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно + кобиметиниб 60 мг/сут. внутрь в 1–21-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Дабрафениб 150 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Меланома с с-KIT мутацией	
Иматиниб 400 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Почечноклеточный рак	
Сунитиниб 50 мг/сут. внутрь ежедневно 1–28 дни, интервал между циклами — 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия при светлоклеточном и несветлоклеточном вариантах
Сорафениб 800 мг/сут. ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
Бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. + ИФН-α 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Пазопаниб 800 мг/сут. ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Темсиролимуc 25 мг в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения при несветлоклеточном варианте, неблагоприятном прогнозе
Эверолимуc 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
Акситиниб 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения после таргетной терапии, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ
Ипилиумаб 3 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. (4 введения) + ниволумаб 1 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели (4 введения), далее — ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ (для пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом)
	II линия лечения
Ленватиниб — 18 мг/сут. внутрь ежедневно + эверолимуc 5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
Колоректальный рак	
CAPOX: капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 2-часовая инфузия в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в в 46-часовая инфузия; каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения

Режим лекарственной терапии	Примечания
FOLFFOX: оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия; каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I–II линии лечения
Капецитабин 2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности	У пожилых больных, а также при тяжелом общем состоянии (по шкале ECOG 2–3 балла)
Ралитрексед 3 мг/м ² в/в в каждые 3 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности	V III линии лечения
Цетуксимаб 250 мг/м ² в/в еженедельно (нагрузочная доза — 400 мг/м ²) в сочетании с ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности	При отсутствии мутаций KRAS, NRAS и BRAF; при раке левых отделов толстой кишки — в I линии лечения
Панитумумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза — 8 мг/кг) в/в 1 раз в 2 нед. в сочетании с ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности	При отсутствии мутаций KRAS, NRAS и BRAF; при раке левых отделов толстой кишки — в I линии лечения
Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. или 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. в сочетании с ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности	При раке правых отделов толстой кишки — в I линии лечения
Ниволумаб ¹ 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
В сочетании с локальным контролем МГМ или при бессимптомных МГМ, при наличии маркеров MSI	
Пембролизумаб ¹ 2 мг/кг в/в каждые 3 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
В сочетании с локальным контролем МГМ или при бессимптомных МГМ, при наличии маркеров MSI	
Регорафениб — 160 мг/сут. внутрь в 1–21 дни каждые 4 недели	III линия лечения
Ипилимумаб 3 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. (4 введения) + ниволумаб ¹ 1 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели (4 введения), далее — ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ, при наличии маркеров MSI

¹ Решение должно приниматься на консилиуме или врачебной комиссии (с соответствующей записью в медицинской документации) при наличии строгих показаний (отсутствуют или исчерпаны другие (альтернативные) варианты лечения). Рекомендуемый метод лечения, согласно данным литературы, обладает значимой ожидаемой эффективностью и включен в клинические рекомендации NCCN.

4.3. Лечение отека головного мозга

Для лечения отека головного мозга используются ГКС и осмотические диуретики:

- ГКС: начальная доза дексаметазона — 8–12 мг/сут. в/м, при неэффективности — повышение дозы; дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 нед. и более, основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии; прием

ГКС необходимо сочетать с приемом гастропротекторов, контролем гликемии;

- осмотические диуретики (с контролем водно-электролитного баланса);
- при наличии симптомного отека и/или постлучевого некроза, резистентных к стандартной терапии ГКС, рекомендуется бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. или 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. (в течение не менее 3 мес.).

4. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется соблюдать следующую периодичность наблюдения после лечения по поводу МГМ: в первые 1–2 года — каждые 3 мес., в 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес. При высоком риске рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен. Объем обследования включает выяснение жалоб, физикальное обследование, МРТ головного мозга с в/в контрастированием каждые 3 мес. Обследование на наличие экстракраниальных метастазов проводится в соответствии с особенностями первичного заболевания, ставшего источником метастазирования в головной мозг.