
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАЗОВ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

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

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-93-104

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

Частота метастатического поражения головного мозга неуклонно растет. По самым скромным оценкам, у 8–10% больных злокачественными опухолями развиваются симптоматические метастазы в головном мозге (МГМ). По данным популяционных канцер-регистров, частота МГМ составляет от 8 до 10% всех случаев онкологических заболеваний и встречается при раке легкого – в 19,9% случаев, при меланоме – в 6,5% случаев, при раке почки – в 6,5% случаев, при раке молочной железы – в 5,1% случаев, при колоректальном раке – в 1,8% в случаях. Среди злокачественных опухолей наиболее высокий метастатический потенциал имеют меланомы и мелкоклеточный рак легкого, при которых МГМ развиваются ко второму году наблюдения у 50–80% пациентов с диссеминированным процессом, при этом метастазы меланомы прогностически наименее благоприятны. 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. По данным аутопсии установлено, что 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, связано

Цитирование: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Борисова Т.Н., Ветлова Е.Р., Голованов А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастазов солидных опухолей в головном мозге // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 93–104.

с особенностями кровоснабжения мозга. В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана продолжительности жизни больных с неоперабельными МГМ составляет всего 51 день. Поэтому 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, неврологический дефицит), биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (объем МГМ, количество метастазов и их локализация), наличия масс-эффекта и активности экстракраниального опухолевого процесса. В настоящее время общепринятой шкалой оценки прогноза общей выживаемости больных с МГМ является рекурсивный парциальный анализ (табл. 1).

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

2. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Метастатическое поражение головного мозга – это всегда IV стадия опухолевого процесса, по классификации TNM соответствует M1.

В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:

- единичные метастазы: 1 очаг в головном мозге, в т.ч. солитарный метастаз – 1 очаг в головном мозге при отсутствии других проявлений отдаленного метастазирования опухолевого процесса;
- 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 не выявленном первичном очаге – см. соответствующий раздел практических рекомендаций.

4. ЛЕЧЕНИЕ

К методам лечения МГМ относятся:

- хирургическое лечение
- стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия
- облучение всего головного мозга
- противоопухолевая лекарственная терапия
- комбинированное/комплексное лечение

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

4.1.1. Ограниченное метастатическое поражение (1–3 метастаза)

4.1.1.1. Благоприятный прогноз (состояние по шкале Карновского $\geq 70\%$, по шкале ECOG 0–1 балл, РПА 1–2 балла, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов, контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения)

- При одиночном/солитарном очаге максимальным размером $>2,5$ см – хирургическое удаление с последующим облучением всего головного мозга или локальным облучением ложа удаленной опухоли. При невозможности хирургического лечения – стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования.
- При максимальных размерах одного из очагов $>2,5$ см в предпочтительно хирургическое удаление «крупного» очага с последующей стереотаксической радиотерапией (радиохирургией) ложа удаленного очага и оставшихся очагов.
- При невозможности хирургического лечения – стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования «крупного» очага с последующим радиохирургическим лечением оставшихся очагов.
- При наличии 1–3 очагов максимальными размерами $<2,5$ см – радиохирургическое лечение (\pm облучение всего головного мозга).

4.1.1.2. Неблагоприятный прогноз (состояние по шкале Карновского $<70\%$, по шкале ECOG 2–3 балла, множественные экстракраниальные метастазы и/или неконтролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения)

- Симптоматическое лечение.
- Облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение у отдельных категорий пациентов.

Алгоритм локального контроля при ограниченном метастатическом поражении головного мозга (1–3 метастаза) представлен на рис. 1.

4.1.2. Множественное метастатическое поражение (≥ 4 метастазов)

4.1.2.1. Благоприятный прогноз (состояние по шкале Карновского $\geq 70\%$, по шкале ECOG 0–1 балл, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов и контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения)

- При наличии одного из очагов максимальным размером $>2,5$ предпочтительно хирургическое удаление «крупного» очага с последующей стереотаксической радиотерапией ложа удаленного очага и оставшихся очагов (при наличии от 5 до 10 очагов) или облучение всего головного мозга.
- При невозможности хирургического лечения – стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования «крупного» очага с последующим радиохирургическим лечением оставшихся очагов (при наличии от 5 до 10 очагов) или облучением всего головного мозга.
- Добавление к стереотаксической радиотерапии облучения всего головного мозга у пациентов с 5–10 метастазами в головном мозге улучшает интракраниальный локальный контроль, не увеличивает общую выживаемость и увеличивает риск развития когнитивных расстройств.

4.1.2.2. Неблагоприятный прогноз (состояние по шкале Карновского $<70\%$, по шкале ECOG 2–3 балла, множественные экстракраниальные метастазы, не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения)

- Симптоматическое лечение.
- Облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение у отдельных категорий пациентов.

Алгоритм локального контроля при множественном метастатическом поражении головного мозга (≥ 4 метастазов) представлен на рис. 2.



Рисунок 1. Алгоритм локального контроля при ограниченном метастатическом поражении головного мозга (1–3 метастаза)

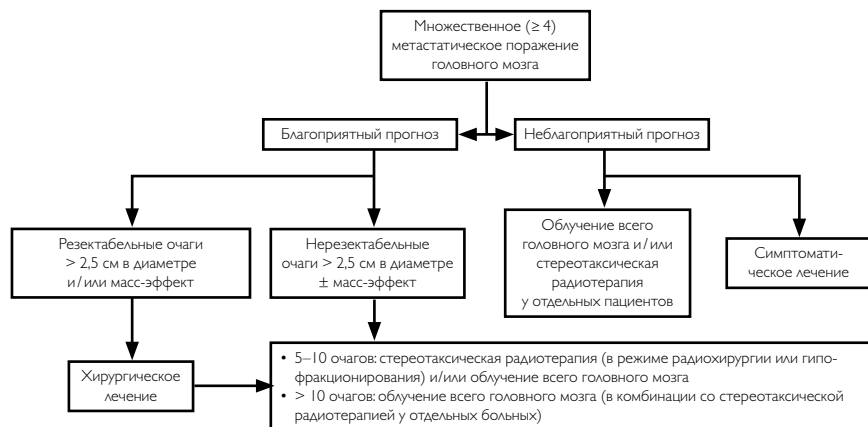


Рисунок 2. Алгоритм локального контроля при множественном метастатическом поражении головного мозга (≥4 метастазов)

4.2. Лекарственная терапия

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

- бессимптомное метастатическое поражение головного мозга;

- чувствительность к системному лечению (к ХТ, таргетной терапии, иммунотерапии):
 - при раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2;
 - при немелкоклеточном раке легкого (при наличии мутации EGFR, ROS1 или транслокации ALK);
 - при мелкоклеточном раке легкого;
 - при раке яичников (в том числе, с мутациями BRCA1 и BRCA2).

Выбор варианта лекарственного лечения МГМ зависит, в первую очередь, от морфологического варианта первичной опухоли и ее биологических характеристик, а также от противоопухолевой лекарственной терапии, проведенной ранее. Оценка эффекта проводится каждые 2–3 цикла ХТ или каждые 2–3 месяца таргетной терапии/иммунотерапии. Лечение проводится до прогрессирования болезни. Оценка эффективности лечения со стороны МГМ проводится с помощью клинично-рентгенологических критериев (табл. 2). В случае изолированных МГМ или при прогрессировании МГМ возможно продолжение таргетной терапии или иммунотерапии (если эти виды лечения контролируют экстракраниальный процесс) с подключением методов локального контроля МГМ (нейрохирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия, АТ всего головного мозга). При хирургическом удалении МГМ рекомендуется изучение морфологических и биологических характеристик удаленной ткани с целью дальнейшего планирования противоопухолевой лекарственной терапии. Рекомендуемые режимы противоопухолевой лекарственной терапии при МГМ представлены в табл. 3.

Таблица 2. Клинично-рентгенологические критерии оценки эффекта 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

Таблица 3. 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 АUC-5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., до 6 курсов	I 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	I линия лечения, совместно с ЛТ всего головного мозга
Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цисплатин 80 мг/м ² в/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 АUC-5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., до 6 курсов	I линия у пожилых и ослабленных больных (состояние по шкале ECOG 2 балла) или II линия, если ранее использовалась схема EP
Топотекан 4 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, каждые 4 нед., до 6 курсов	II или III линия лечения
Немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома, без мутации EGFR, без транслокации ALK)	
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 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 каждые 3 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия (в монотерапии при невозможности применения препаратов платины) или II линия
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
Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия 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 после ХТ или таргетной терапии при положительной экспрессии PD-L1 (от 1% до 50%) в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ
Немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с мутацией гена EGFR 19 и 21 экзонов, без транслокации ALK)	
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	Аденокарцинома с мутацией гена 19 EGFR экзона, I линия лечения

Режим лекарственной терапии	Примечания
Немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома с транслокацией ALK)	
Кризотиниб 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	II линия лечения
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, в т.ч. в сочетании с ЛТ
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 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, I линия лечения
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	У больных с тройным негативным раком молочной железы, при мутациях BRCA1/2
FAC: 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	У ранее не леченных больных, I линия лечения
AC: 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	У ранее не леченных больных, I линия лечения
CMF: 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	У ранее не леченных больных, I линия лечения
Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2	
Трастузумаб 6 мг/кг в/в (нагрузочная доза – 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. (в том числе, в тех случаях, когда больной ранее уже получал трастузумаб) + ХТ таксанами (у ранее не леченных больных) или смена режима химиотерапии (если пациент ранее уже получал лечение) до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В сочетании с локальным контролем (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	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), I линия лечения
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)

Режим лекарственной терапии	Примечания
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 или II линия лечения
Ломустин 100 мг/м ² внутрь каждые 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I или II линия 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 линия 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 или II линия лечения
Ипилимумаб 3 мг/кг в/в каждые 3 нед. 4 введения	В сочетании с локальным контролем, I или II линия лечения
Ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ, I или II линия лечения
Пембролизумаб 2 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В сочетании с локальным контролем или при бессимптомным МГМ, I или II линия лечения
Меланома с BRAF мутацией	
Вемурафениб 960 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
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 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
Рак почки	
Сунитиниб 50 мг/сут. внутрь ежедневно 1–28 дни, интервал между циклами – 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия при светлоклеточном раке почки, при несветлоклеточном раке почки
Сорафениб 800 мг/сут. ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I или II линия лечения
Бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. + ИФН-α до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Пазопаниб 800 мг/сут. ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	I линия лечения
Темсиролимус 25 мг в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности	При несветлоклеточном раке почки с неблагоприятным прогнозом, I линия лечения

Режим лекарственной терапии	Примечания
Эверолимус 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 после таргетной терапии, в сочетании с локальным контролем или при бессимптомных МГМ
Колоректальный рак	
САРОХ: 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 или II линия лечения
FOLFIRI: иринотекан 180 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 или II линия лечения
FOLFOX: 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 или II линия 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), I линия лечения
Ралитрексеб 3 мг/м ² в/в в каждые 3 нед., до прогрессирования или неприемлемой токсичности	У ранее леченных больных, II или III линия лечения
Цетуксимаб 250 мг/м ² в/в еженедельно (нагрузочная доза – 400 мг/м ²) в сочетании с ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В сочетании с ХТ при отсутствии мутаций KRAS, NRAS и BRAF при раке левых отделов ободочной кишки, I линия 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	В сочетании с ХТ при отсутствии мутаций KRAS, NRAS и BRAF при раке левых отделов ободочной кишки, I линия лечения
Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. или 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности	В сочетании с ХТ при раке правых отделов ободочной кишки, I линия лечения

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 учитывая осложнения стероидной терапии. Прием стероидов обязательно сочетать с приемом гастропротекторов, контролем гликемии.
- осмотические диуретики (с контролем водно-электролитного баланса).

5. НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется соблюдать следующую периодичность наблюдения после лечения по поводу МГМ: в первые 1–2 года – каждые 3 мес., в 3–5 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.