
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Коллектив авторов: Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Долгушин М.Б., Кобяков Г.Л., Куржупов М.И., Медведев С.В., Смолин А.В., Улитин А.Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-85-96

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, таргетная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, стереотаксическое облучение, 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. По данным популяционных канцер-регистров, частота метастазов в головном мозге (МГМ) составляет от 8 до 10% от всех случаев онкологических заболеваний. При этом частота метастатического поражения головного мозга такова: при раке легкого – 19,9%, при меланоме – 6,5%, при раке почки – 6,5%, при 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, где метастазы в головной мозг развиваются ко 2-му году наблюдения у 50–80% пациентов с диссеминированным процессом. При этом метастазы меланомы имеют наихудший прогноз опухолевого контроля и выживаемости.

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 мозговых 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.

В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И НАБЛЮДЕНИЕ

Минимальный объем обследования до начала лечения:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- неврологический осмотр;
- офтальмологический осмотр с оценкой внутричерепной гипертензии;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов;
- сцинтиграфия костей;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ.

КТ с контрастным усилением (шаг – 1 мм) – в случае невозможности проведения МРТ или при поражении костных структур.

Оптимальный объем обследования:

- КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза с контрастированием;
- ПЭТ-КТ всего тела или МР-диффузия всего тела;
- при невыявленном первичном очаге см. раздел «Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыясненной первичной локализации».

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Минимальный объем обследования:

- МРТ головного мозга: T1 (с контрастом и без, шаг – 1–3 мм), T2, ДВИ, FLAIR.
- КТ с контрастным усилением (шаг – 1 мм) – в случае невозможности проведения МРТ или при поражении костных структур.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Общая выживаемость больных с МГМ и планирование лечения зависят от: клинических факторов (возраст пациента, индекс Карновского, неврологический дефицит), биологических факторов опухоли, объема поражения головного мозга (число, объем МГМ, и их локализация в мозге), наличия масс-эффекта и активности экстракраниального опухолевого процесса.

В настоящее время общепринятой шкалой для оценки прогноза общей выживаемости больных с МГМ является рекурсивный парциальный анализ (RPA).

Таблица 1. Факторы общей выживаемости пациентов с МГМ.

Класс	Рекурсивный парциальный анализ (RPA)	Медиана общей выживаемости (мес.)
I класс	Индекс Карновского ≥ 70 Возраст ≤ 65 лет Контроль первичной опухоли Отсутствие экстракраниальных метастазов	7,1
II класс	Все пациенты, не соответствующие I или III классу	4,2
III класс	Индекс Карновского < 70	2,3

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МГМ

- Хирургическое лечение
- Стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия
- Облучение всего головного мозга
- Противоопухолевая лекарственная терапия
- Комбинированное/комплексное лечение

Лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением (1–3 метастаза) головного мозга

Группа пациентов с хорошим прогнозом (индекс Карновского ≥ 70 , RPA 1–2, ECOG 0–1, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов/контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения):

- При наличии одиночного/солитарного очага более 2,5 см в максимальном диаметре – проведение хирургического удаления с последующим облучением всего головного мозга или локальным облучением ложа удаленной опухоли. В случае невозможности проведения хирургического лечения – стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования.
- При наличии одного из очагов более 2,5 см в максимальном диаметре предпочтительно проведение хирургического удаления «крупного» очага

с последующим проведением стереотаксической радиотерапии (радиохирургии) ложа удаленного очага и оставшихся очагов.

- В случае невозможности проведения хирургического лечения – стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования «крупного» очага с последующим радиохирургическим лечением оставшихся очагов.
- При наличии очагов (1–3) менее 2,5 см в максимальном диаметре – проведение радиохирургического лечения с последующим облучением всего головного мозга или без облучения.

Группа пациентов с плохим прогнозом (индекс Карновского < 70, ECOG 2–3, 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.

Лечение пациентов с множественным (≥ 4) метастатическим поражением головного мозга

Группа пациентов с хорошим прогнозом (индекс Карновского ≥ 70 , ECOG 0–1, отсутствие или ограниченное число экстракраниальных метастазов и контролируемые проявления экстракраниальной болезни, имеются резервы системного лечения):

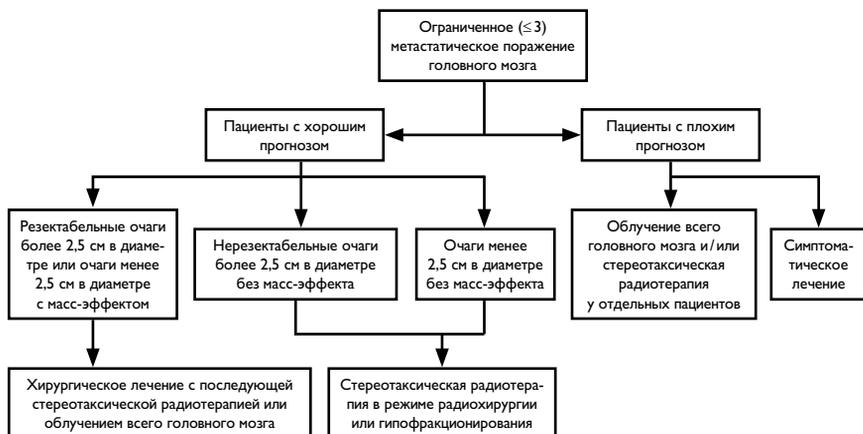
- при наличии одного из очагов более 2,5 см в максимальном диаметре предпочтительно проведение хирургического удаления «крупного» очага с последующим проведением стереотаксической радиотерапии ложа удаленного очага и оставшихся очагов (в случае наличия от 5 до 10 очагов) или облучение всего головного мозга;
- в случае невозможности проведения хирургического лечения – стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования «крупного» очага с последующим радиохирургическим лечением оставшихся очагов (в случае наличия 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.

Группа пациентов с плохим прогнозом (индекс Карновского < 70, ECOG 2–3, множественные экстракраниальные метастазы, не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения):

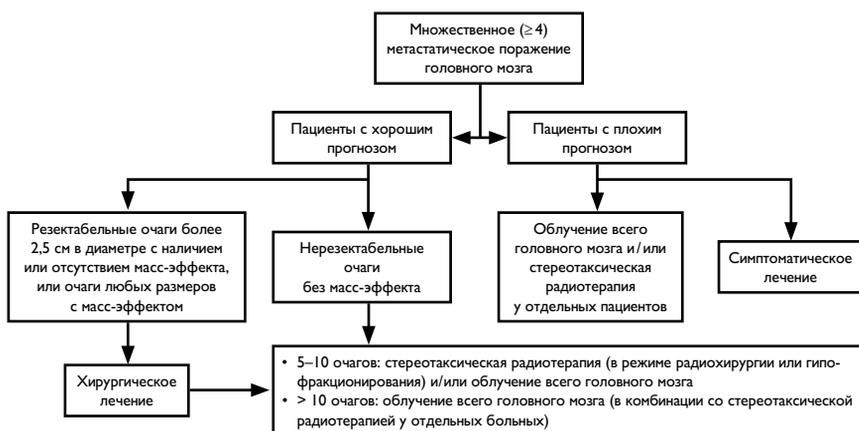
- симптоматическое лечение;
- облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение у отдельных категорий пациентов.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МГМ

Алгоритм лучевой терапии больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.



Алгоритм лучевой терапии больных с множественным метастатическим поражением головного мозга.



Противоопухолевая лекарственная терапия

Проведение системной противоопухолевой терапии (химиотерапия и таргетная терапия) на первом этапе лечения возможно у больных:

- с бессимптомным метастатическим поражением головного мозга;
- чувствительных к системному лечению (к химиотерапии и таргетной терапии):
 - у больных раком молочной железы (при наличии гиперэкспрессии Her-2);
 - у больных немелкоклеточным раком легкого (при наличии мутации EGFR, ROS1 или транслокации ALK);
 - у больных мелкоклеточным раком легкого;
 - у больных раком яичников (в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2).

Выбор схемы лекарственного лечения пациента с метастатическим опухолевым процессом в головном мозге зависит, в первую очередь, от морфологии первичной опухоли и ее биологических характеристик, а также от противоопухолевой лекарственной терапии, проведенной до выявления метастазов в головном мозге.

Оценка эффекта лекарственного лечения проводится каждые 2–3 цикла лечения при проведении химиотерапии или каждые 2–3 месяца при проведении таргетной терапии. Лечение проводится до прогрессирования болезни. Оценка эффективности лечения метастатического поражения головного мозга проводится по критериям RANO (табл. 2). Оценка эффективности лечения экстракраниального опухолевого процесса проводится по критериям RECIST.

При проведении таргетной терапии в случае изолированного метастатического поражения головного мозга или при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге возможно продолжение таргетной терапии в сочетании с локальным контролем опухолевых очагов в головном мозге (нейрохирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия, лучевая терапия на весь головной мозг).

В случае проведения на первом этапе лечения хирургического удаления метастаза из головного мозга рекомендуется изучение морфологических и биологических характеристик удаленной из головного мозга опухоли с целью дальнейшего планирования противоопухолевой лекарственной терапии.

Основные схемы противоопухолевой лекарственной терапии, применяемые у пациентов с МГМ, приведены в приложении.

ЛЕЧЕНИЕ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА

- 1) Стероидная терапия: начальная доза дексаметазона – 8–12 мг/сутки внутримышечно, при неэффективности – повышение дозы. Дозу дексаметазона необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более, основываясь на индивидуальной клинической симптоматике и учитывая осложнения стероидной терапии. Прием стероидов обязательно сочетать с приемом гастропротекторов, контролем гликемии.
- 2) Осмотические диуретики (с контролем водно-электролитного баланса).

Таблица 2. Клинико-рентгенологические критерии оценки эффекта лечения метастатических опухолей головного мозга (критерии RANO).

	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование болезни
Измеряемые очаги (> 1,0 см)	Нет	Уменьшение на 30% и более суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными	Уменьшение менее чем на 30% или увеличение не более чем на 20% суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными	Увеличение на 20% и более суммы наибольших размеров измеряемых очагов в сравнении с исходными данными
Неизмеряемые очаги (менее 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 улучшение	Стабильно или улучшение	Стабильно или улучшение	Ухудшение
Оценки эффекта	Сочетание всех факторов	Сочетание всех факторов	Сочетание всех факторов	Наличие любого из указанных факторов

ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МГМ

Особенности проведения лекарственной терапии у больных с метастатическим поражением головного мозга при различных нозологических формах и разных морфологических вариантах опухолей.

Выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии может обсуждаться с лечащим врачом-онкологом в каждой ситуации индивидуально с учетом морфологических и биологических характеристик опухоли, соматического и неврологического состояния пациентов, а также других факторов.

РАК ЛЕГКОГО

При мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии.

Минимальный объем:

- этопозид – 100 мг/м² внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни + карбоплатин – по AUC = 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения, в сочетании с лучевой терапией на область головного мозга);

или

- схема EP: этопозид – 100 мг/м² внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни; + цисплатин – 80 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения, в сочетании с лучевой терапией на область головного мозга);
- иринотекан – 65 мг/м² внутривенно в 1-й день + цисплатин – 80 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения);
- иринотекан – 65 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин – AUC = 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения у пожилых и ослабленных больных при ECOG = 2 или во второй линии химиотерапии, если в первой линии лечения была схема EP);
- топотекан – 4 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели (у ранее получавших химиотерапию больных МРЛ).

При аденокарциноме легкого (без мутации EGFR, без транслокации ALK) рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии.

Минимальный объем:

- паклитаксел – 175 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин – по AUC=5–6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (при отсутствии кровоизлияний в головном мозге возможно проведение химиотерапии в сочетании с препаратом бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели) – в первой линии лечения;
- пеметрексед – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день + цисплатин – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели – в первой линии лечения;
- пеметрексед – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в случае невозможности применения препаратов платины) – в первой линии лечения.

При плоскоклеточном раке легкого рекомендуется использовать следующие режимы химиотерапии.

Минимальный объем:

- гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 50 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3–4 недели – в первой линии лечения;
- гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + карбоплатин – AUC=5 внутривенно в 1-й день каждые 3–4 недели (в первой линии лечения у пожилых и ослабленных больных, или при ECOG = 2).

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли.

При аденокарциноме легкого (с мутацией 19-го и 21-го экзонов EGFR) рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии.

Минимальный объем:

- гефитиниб – 250 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го и 21-го экзонов EGFR);
- эрлотиниб – 150 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го и 21-го экзонов EGFR).

Оптимальный объем:

- афатиниб – 40 мг в сутки внутрь ежедневно (при мутациях 19-го экзона EGFR).

При аденокарциноме легкого (с транслокацией ALK) рекомендуется использовать следующий режим лекарственной терапии.

Минимальный объем:

- пеметрексед – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

Оптимальный объем:

- кризотиниб – 250 мг в сутки внутрь ежедневно.

При раке молочной железы рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии.

Минимальный объем:

- капецитабин – 2000 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели (в том числе в сочетании с лучевой терапией) – в первой линии лечения;
- гемцитабин – 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин – 50 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3–4 недели (у ранее леченых больных, при рецидиве опухолевого процесса в головном мозге после лучевой терапии, у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2);
- паклитаксел – 175 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин – по AUC=5–6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у больных с тройным негативным раком молочной железы, в том числе с мутациями BRCA1 и BRCA2).

Схема FAC:

- циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день + доксорубин – 50 мг/м² внутривенно в 1-й день + 5-фторурацил – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у ранее нелеченых больных).

Схема AC:

- доксорубин – 50 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (у ранее нелеченых больных).

Схема CMF:

- циклофосфан – 100 мг/м² внутрь или внутримышечно в 1-й – 14-й дни + метотрексат – 40 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил – 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели (у ранее нелеченых больных).

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения Her-2-статуса опухоли, в сочетании с химиотерапией.

Рак молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu (Her-2/neu+++ при иммуногистохимическом исследовании или при FISH+)

Минимальный объем:

- трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели (в том числе в тех случаях, если больной ранее уже получал трастузумаб) + химиотерапия с включением таксанов (у ранее не леченных) или смена режима химиотерапии (если пациент ранее уже получал лечение) + локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение).

Оптимальный объем:

- капецитабин – 2000 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели + лапатиниб – 1250 мг/сутки внутрь постоянно;
- капецитабин – 2000 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели + лапатиниб – 750–1000 мг/сутки внутрь постоянно + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг);
- пертузумаб – 420 мг внутривенно в 1-й день (нагрузочная доза – 840 мг) + трастузумаб – 6 мг/кг внутривенно в 1-й день, каждые 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг) + таксаны (в первой линии лечения) + локальный контроль опухолевого процесса (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение);
- трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (при прогрессировании опухолевого процесса на фоне противоопухолевой лекарственной терапии с включением трастузумаба, или трастузумаба + пертузумаба, или лапатиниба) + локальный контроль опухолевого процесса в головном мозге (лучевая терапия на весь головной мозг или радиохирургическое лечение).

При меланоме рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии.

Минимальный объем:

- темозоломид – 150–200 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели;
- ломустин – 100 мг/м² внутрь в 1-й день каждые 6 недель;

- темозоломид – 150 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 5-й дни + цисплатин – 20 мг/м²/сутки внутривенно в 1-й – 5-й дни каждые 4 недели (в первой линии лечения).

Оптимальный объем:

- фотемустин – 100 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни (индукционный курс); далее – 100 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 4 недели.

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли.

Меланома с мутацией V600 B-raf

Оптимальный объем:

- вемурафениб – 960 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;
- вемурафениб – 960 мг 2 раза в сутки ежедневно + кобиметиниб* – 60 мг в сутки внутрь ежедневно с 1-го по 21-й дни, перерыв 7 дней;
- дабрафениб – 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно;
- дабрафениб – 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб* – 2 мг в сутки внутрь ежедневно.

Иммунотерапия

Оптимальный объем:

- Ипилимумаб* – 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели, 4 введения (в сочетании с локальным контролем опухолевого процесса в головном мозге).

При раке почки рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии.

- сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь ежедневно с 1 по 28 дней, интервал между циклами – 2 недели (в первой линии лечения);
- сорафениб – 800 мг/сутки ежедневно (в первой линии лечения);
- бевацизумаб – 10 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 2 недели (в сочетании с альфа-интерфероном);
- пазопаниб – 800 мг/сутки ежедневно (в первой линии лечения);
- темсиролимус – 25 мг внутривенно 1 раз в неделю (у больных несветлоклеточным раком почки);
- эверолимус – 10 мг/сутки внутрь ежедневно;
- акситиниб – 10 мг/сутки внутрь ежедневно.

При колоректальном раке рекомендуется использовать следующие режимы противоопухолевой лекарственной терапии.

Минимальный объем:

- схема CAPOX: капецитабин 2000 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни + оксалиплатин – 130 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели (в первой линии лечения);

- схема FOLFIRI: иринотекан – 180 мг/м² внутривенно в 1-й день + лейковорин – 400 мг/м² внутривенно (инфузия – 2 часа) в 1-й день + 5-фторурацил – 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день + 5-фторурацил – 2400 мг/м² внутривенно (инфузия – 46 часов); курсы химиотерапии – каждые 2 недели;
- схема FOLFOX: оксалиплатин – 85 мг/м² внутривенно в 1-й день + лейковорин – 400 мг/м² внутривенно (инфузия – 2 часа) в 1-й день + 5-фторурацил – 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день + 5-фторурацил – 2400 мг/м² внутривенно (инфузия – 46 часов); курсы химиотерапии – каждые 2 недели;
- капецитабин – 2000–2500 мг/м²/сутки внутрь в 1-й – 14-й дни каждые 3 недели (у пожилых больных или у больных с плохим соматическим состоянием ECOG 2–3).

Проведение таргетной терапии может обсуждаться по показаниям после изучения мутационного статуса опухоли, в сочетании с химиотерапией.

Оптимальный объем:

- цетуксимаб (в сочетании с химиотерапией) – 400 мг/м² внутривенно (нагрузочная доза, 1-я инфузия), далее – еженедельно в дозе 250 мг/м²;
- бевацизумаб (в сочетании с химиотерапией) – 7,5 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели или 5 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели;
- панитумумаб (в сочетании с химиотерапией) – 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели (нагрузочная доза, 1-я инфузия – 8 мг/кг).