

БАНОВ С. М., СМОЛИН А. В., НАСХЛЕТАШВИЛИ Д. Р., БЕКЯШЕВ А. Х., ГОЛАНОВ А. В., ВЕТЛОВА Е. Р.

Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг

Цитирование: Банов С. М., Смолин А. В., Насхлеташвили Д. Р., Бекяшев А. Х., Голанов А. В. и др. Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 74–80.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-74-80

Резюме

Метастазы в головной мозг (МГМ) является наиболее распространенным интракраниальным опухолевым поражением у взрослых. Частота симптоматических МГМ составляет 8–10% от числа онкологических больных, тогда как число МГМ без клинических проявлений по данным аутопсийных исследований достигает 20% – 40% от всех больных со злокачественными опухолями [18].

Достижения в области онкологии позволили увеличить продолжительность жизни больных со злокачественными опухолями, что, в свою очередь, привело к нарастанию частоты развития МГМ, а совершенствование методов нейровизуализации – к увеличению их регистрации.

Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ и симптоматическим лечением составляет только 51 день. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза общей выживаемости и качества жизни пациентов [15; 3].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

таргетная терапия, метастазы в головной мозг

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Банов С.М. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Смолин А.В. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Насхлеташвили Д.Р. – «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Бекяшев А.Х. – «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Голанов А.В. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Ветлова Е.Р. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Достижения в области технологий радиационной онкологии позволили обеспечить точную доставку высокой дозы радиации к очагу в головном мозге. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) обеспечивает все лечение за одну (в случае радиохирургии) или за 5–7 (в случае гипофракционирования) фракций и дает возможность проведения конформного облучения мишени с минимизацией облучения здоровых тканей. Кроме того, проведение СРТ у пациентов с ограниченным (1–4 очага) метастатическим поражением головного мозга обеспечивает эквивалентные хирургическому лечению результаты с высоким уровнем локального контроля МГМ. В последнее время появляются данные, показывающие эффективность СРТ у пациентов с множественным (4 и более очага) метастатическим поражением головного мозга, что позволяет исключить облучение всего головного мозга из программы лечения в связи с высокой частотой нейрокогнитивных расстройств [15; 2].

Таргетные препараты препятствуют прогрессированию опухолей путем прямой модуляции метаболизма опухолевой клетки, обеспечивая при этом улучшенный терапевтический интервал. Таргетные препараты могут модулировать ангиогенез, трансдукцию клеточного сигнала, иммунную систему

и индуцировать клеточный апоптоз. Они прочно вошли в клиническую практику для лечения различных видов опухолей. После уточнения показаний к применению и оценки эффективности таргетной терапии в клинических исследованиях, стало возможным оценить комбинацию этих препаратов с радиотерапией [45].

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИЕ МГМ

Стереотаксическая радиотерапия играет важную роль в лечении пациентов с МГМ в качестве самостоятельного метода локального лечения или в сочетании с хирургическим лечением или облучением всего головного мозга [15; 51; 3; 4; 9]. Стереотаксическая радиотерапия является методом выбора для пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и наличием очагов, как правило, до 2,5–3 см в максимальном диаметре. СРТ эффективна для лечения заболеваний, которые ранее считались радиорезистентными, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак [23; 5; 6]. Пациенты с хорошим функциональным статусом и ограниченным метастатическим поражением

головного мозга являются оптимальными кандидатами для проведения СРТ [53; 4].

В последнее время некоторые проспективные исследования показали, что радиохирургия без облучения всего головного мозга позволяет достигать хороших клинических результатов в группе пациентов с множественными МГМ [16; 56].

Радиобиологические эффекты радиохирургии полностью не изучены. Конвенциональная фракционированная радиотерапия приводит к повреждениям ДНК, индукции апоптоза и гибели клеток. В случае СРТ, вероятно, дополнительным механизмом является повреждение эндотелия сосудов, который устойчив к конвенциональному облучению. Это приводит к обширным нарушениям микроциркуляции в опухоли. Появляются данные об усилении противоопухолевого иммунного ответа после СРТ [17; 21]. Понимание радиобиологических эффектов СРТ позволит оптимизировать использование лекарственных препаратов с целью улучшения результатов лечения.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МГМ

Результаты проведенных клинических исследований показывают, что таргетная терапия может снижать частоту развития или лечить МГМ [1; 45].

В исследовании III фазы показано снижение частоты развития МГМ у пациенток с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы в группе терапии лапатинибом и капецитабином, в сравнении с монотерапией капецитабином (4% против 13%, соответственно, $p = 0,045$) [22].

В другом исследовании CEREBEL (EGF111438) изучали частоту возникновения МГМ у больных с HER2-позитивным РМЖ в группах лапатиниб плюс капецитабин и трастузумаб плюс капецитабин. Частота метастазирования в головной мозг в группах лапатиниб плюс капецитабин и трастузумаб плюс капецитабин не отличалась ($p = 0,360$) и составила 3% и 5% соответственно [48].

У пациентов с HER2-позитивным РМЖ и множественными МГМ основным методом лечения является облучение всего головного мозга (ОВГМ). Вопрос поиска эффективной опции системного лечения в этой клинической ситуации является актуальным. В исследовании II фазы LANDSCAPE (№ NCT00967031) проведена оценка эффективности комбинации лапатиниба и капецитабина в лечении МГМ у пациентов с HER2-позитивным HER2РМЖ. У 65,9% имелся объективный ответ МГМ на системное лечение с медианой безрецидивной выживаемости 7,8 мес. Однако у 49% пациентов имелась токсичность 3–4 степени. Отмечается эффективность комбинации в лечении МГМ и необходимость проведения исследований III фазы [11].

Некоторые авторы считают, что гематоэнцефалический барьер существенно снижает терапевтическую активность тирозин-киназных ингибиторов. Для достижения терапевтических концентраций эрлотиниба в ликворе может быть предложена прерывистая схема приема препарата с высокими недельными дозами (1500 мг) [34]. J. L. Clarke [24] предложивший подобную методику, описал успешное достижение высоких концентраций эрлотиниба в ликворе, что, по мнению автора, позволило успешно контролировать течение заболевания у больных НМРЛ с наличием мутаций EGFR и лептоменингеальными метастазами.

Проведение терапии дабрафенибом и вемурафенибом у больных с МГМ BRAF-мутированной меланомы обеспечивает интракраниальный контроль у 30% – 39% пациентов [27; 13]. Ингибитор неоплазии бевацизумаб так же показал свою эффективность у больных с МГМ. Небольшие проспективные

исследования сочетания бевацизумаба с другими лекарственными препаратами, продемонстрировали его активность при МГМ меланомы [31] и НМРЛ [28]. В настоящее время проводится клинические исследования III фазы, оценивающие эффективность бевацизумаба в комбинации с цисплатином и пеметрекседом у пациентов с НМРЛ с бессимптомными МГМ (№ NCT02162537); исследование II фазы применения бевацизумаба, цисплатина, этопозида с последующим ОВГМ у пациенток с МГМ рака молочной железы (NCT02185352), абраксана, темозоломида и бевацизумаба у пациентов с МГМ меланомы (NCT02065466).

В последние годы прогресс в области иммунотерапии обеспечили большие терапевтические возможности для больных меланомой. Ипилимумаб, моноклональное антитело, блокирует CTLA-4 рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулирует Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ, позволяя достичь интракраниальный контроль у 24% пациентов с бессимптомными и у 10% с симптоматическими МГМ меланомы без существенных побочных эффектов [14].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И РАДИОТЕРАПИИ

Эра применения таргетных препаратов начала отсчет от клинического успеха антитела трастузумаб. Последующие клинические исследования показали терапевтическую эффективность ряда макромолекул в отношении рецепторов EGF, эндотелиального фактора роста, регуляции активности иммунных клеток. Ингибиторы тирозинкиназ и других точек сигнальных путей также показали свою эффективность в клинической практике. В ряде исследований, полученные доклинические данные свидетельствуют о том, что имеется многообещающая возможность сочетания таргетных препаратов и радиотерапии.

EGFR был впервые выявлен в начале 1980-х годов Sato J.D. в качестве молекулярной цели, потенциально пригодной для ингибирования моноклональным антителом [38]. Исследования показали потенциальную эффективность комбинации ингибиторов EGFR (цетуксимаб) и радиотерапии [50]. Было установлено, что ингибирование передачи сигналов с рецепторов EGFR может модулировать клеточную чувствительность к радиации и повышать ответ опухолевых клеток *in vitro* на лучевое воздействие.

Механизмы, лежащие в основе повышения радиочувствительности опухоли при комбинации ингибиторов EGFR и радиотерапии по-видимому связаны с нарушением клеточного цикла деления, снижением репаративной способности клеток после радиационного повреждения ДНК, ингибированием репопуляции опухолевых клеток после облучения и повышением апоптоза клеток. Эти доклинические исследования заложили фундамент для формального клинического исследования комбинации радиотерапии и цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с радиотерапией. Таким образом, имеется доказанная потенциальная возможность таргетных препаратов модулировать ответ опухолевой клетки на радиотерапию. Необходимо отметить дефицит клинических исследований комбинации радиотерапии и таргетной терапии. Среди текущих исследований III фазы оценка эффективности радиотерапии проводится в 1415 (28,1%) исследованиях, оценка таргетной терапии – в 850 (16,9%) исследованиях и только в 46 (0,9%) исследованиях рассматривается комбинация радиотерапии и таргетной терапии. Этот факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований [45].

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При выборе таргетной терапии МГМ приоритет отдается препаратам с хорошим проникновением гематоэнцефалического барьера, способностью достигать в ЦНС концентраций терапевтического уровня и доказанной активностью в отношении первичной опухоли [42].

При HER2-позитивном HER2PMЖ трастузумаб является стандартной терапией. Трастузумаб улучшает выживаемость при диссеминированной форме болезни в сравнении с пациентами, его не получающими. Относительно большой размер молекулы трастузумаба ограничивает его проникновение в ЦНС и, соответственно, его терапевтическую активность у пациентов с МГМ [58].

Лапатиниб, низкомолекулярный селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (ErbB1 и HER2), имеет лучшее проникновение через гематоэнцефалический барьер, чем трастузумаб. В исследовании Yomo S., [59] проведен анализ результатов радиохирургического лечения пациентов с МГМ HER2 позитивного РМЖ. Из 40 пациентов, получивших радиохирургическое лечение, 24 пациента дополнительно получили терапию лапатинибом. Показатель 12-месячного интракраниального контроля был значительно выше в группе радиохирургии и лапатиниба: 86% в сравнении с 69% в группе только радиохирургии ($p < 0,001$), что говорит о возможном синергетическом эффекте лапатиниба и радиохирургии.

В другом ретроспективном исследовании выживаемость больных с МГМ HER2-позитивным РМЖ была выше в группе больных с комбинацией ОБГМ и трастузумаба в сравнении с группой только ОБГМ. Ни один из этих пациентов не получил СРТ или хирургическое лечение. Большинство пациентов, которые получали трастузумаб с прогрессией на фоне проводимой терапии, умерли от интракраниальной прогрессии. Это свидетельствует о том, что у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, которые получают таргетную терапию, применение локального лечения (СРТ, операция) может увеличить общую выживаемость [41].

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Ингибиторы тирозинкиназы эрлотиниб и gefitinиб показали свою активность у пациентов с МГМ EGFR-мутированной аденокарциномой легкого и могут использоваться в первой линии терапии [7].

В последние годы показаны радиосенсибилизирующие эффекты ингибиторов EGFR [36]. В исследовании I фазы показана хорошая переносимость радиотерапии с эрлотинибом у пациентов с МГМ НМРЛ [43]. Добавление ингибиторов EGFR к радиотерапии может улучшить локальный контроль МГМ. В ретроспективном анализе 63 пациентов с МГМ НМРЛ и мутацией EGFR добавление ингибиторов EGFR к ОБГМ было независимыми предиктором ответа опухоли на радиотерапию [33].

В исследовании Смолина А.В. [10] показано, что комбинация ОБГМ и таргетной терапии позволяет контролировать интракраниальные метастазы у 90% больных НМРЛ с частотой объективного ответа у 80% пациентов и медианой общей выживаемости 21,5 месяцев.

В исследовании Kimberly L. [37] локальные рецидивы и развитие дистантных метастазов исследованы у 79 пациентов с НМРЛ после радиохирургии на аппарате Гамма нож. В общей сложности у 11% пациентов после лечения разви-

лись локальные рецидивы. У пациентов с EGFR мутацией и ALK транслокацией локальные рецидивы после радиохирургии не развились, в то время как в группе пациентов без мутации генов локальные рецидивы выявлены у 19% пациентов и у 18% пациентов с KRAS мутацией. Медиана локального контроля была значительно выше в группе с EGFR мутацией и ALK транслокацией в сравнении с группой пациентов без мутации генов ($p < 0,001$), в то время как показатель развития новых (дистантных) МГМ в исследуемых группах существенно не отличался ($p = 0,97$). Это исследование показывает, что мутации домена EGFR-киназы и ALK транслокация определяют радиочувствительный подтип в группе пациентов с НМРЛ [37].

В исследовании III фазы RTOG 0320 оценивалась эффективность лечения 126 пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга у больных НМРЛ. Радиохирургия проводилась всем пациентам, а рандомизация проводилась в группы дополнительного лечения: 1 группа - облучение всего головного мозга; 2 группа - облучение всего головного мозга и темозоломид; 3 группа - облучение всего головного мозга и эрлотиниб. Терапия темозоломидом и эрлотинибом продолжалась в течение 6 мес. после завершения радиотерапии. Медиана общей выживаемости составила 13,4; 6,3 и 6,1 месяцев в 1; 2 и 3 группах соответственно. Несмотря на тенденцию к улучшению общей выживаемости в группе комбинации облучения всего головного мозга и радиохирургии, статистического различия общей выживаемости между группами не достигнуто.

Исследование показало отсутствие улучшения общей выживаемости пациентов в случае добавления темозоломида или эрлотиниба к радиотерапии. Вероятнее всего, отсутствие увеличения выживаемости в подгруппе с эрлотинибом связано с отсутствием селекции больных НМРЛ с мутацией EGFR в опухоли. В группах с применением лекарственной терапии токсичность лечения была значительно выше в сравнении с группой только радиотерапии: у 47% пациентов была токсичность 3 и 4 степени, повышенный риск развития радионекрозов в головном мозге при комбинации радиохирургии и эрлотиниба, а также развитие кожных реакций, включая акне, воспаление легких, мышечную слабость, ишемию миокарда. Дополнительная токсичность, возможно, способствовала ухудшению выживаемости [49].

Хотя RTOG 0320 показал потенциальную токсичность комбинации радиотерапии и эрлотиниба, Welsh J. W. [55] не обнаружили значительной нейротоксичности в исследовании фазы II в группе пациентов комбинированного лечения (эрлотиниб и ОБГМ). Общий уровень ответа МГМ на лечение составил 86%. В сравнении с исторической контрольной группой, пациенты с мутацией EGFR имели лучшую выживаемость.

Интересные данные представлены в исследовании Gerber N. K. [30], где показаны эквивалентные показатели общей выживаемости у пациентов с МГМ НМРЛ в группах терапии только эрлотинибом или только ОБГМ. Эта работа показывает принципиальную возможность применения таргетной терапии как эквивалента ОБГМ.

Другим таргетным препаратом, представляющим интерес при раке легкого, является кризотиниб, который представляет собой пероральный ингибитор киназы анапластической лимфомы. Его механизм действия основан на подавлении ALK-гибридного белка, благодаря чему действующее вещество блокирует передачу сигналов в клетках, которые играют важную роль в развитии и выживании опухолей. Роль кризотиниба в сочетании с СРТ остается неясной, его потенциальная активность у пациентов с МГМ требует дальнейшего изучения.

Появление нового ингибитора ALK второго поколения – алектиниба внушает определенный оптимизм в лечении пациентов с метастазами ALK-позитивного НМРЛ. Алектиниб обладает хорошей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер: концентрация его в ликворе и плазме практически одинаковая. В настоящее время опубликованы данные оценивающие эффективность алектиниба у 21 пациента с МГМ и ALK транслокацией, резистентных к терапии кризотинибом. Частота объективных ответов МГМ составила 52%, из них у 29% (!) – полный регресс опухолевых очагов. Контроль над МГМ достигнут у 90% пациентов [12].

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Рак почки, как и меланома, представляет особую клиническую проблему, учитывая ее относительную радиорезистентность. Появление СРТ позволили преодолеть это ограничение и обеспечить хороший локальный контроль метастатических очагов [5; 8].

В исследовании Cochran D. [25] сообщили о 61 больных раком почки, получавших радиохирургическое лечение с таргетной терапией (сунитиниб, сорафениб, темсиролимус). Медиана общей выживаемости пациентов, получивших таргетную терапию, увеличилась с 7,2 до 16,6 месяцев, а выживаемость без локального рецидива с 60% до 93%.

В исследовании Насхлеташвили Д.Р., 2016 г. из 22 больных с МГМ рака почки, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб) и СРТ, у 18 пациентов достигнут объективный ответ опухоли на лечение. Отмечается, что регрессия МГМ достигнута только в группе больных, получавших СРТ в сочетании с таргетной терапией. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 10,5 и 6 месяцев соответственно.

Анализ безопасности и эффективности одновременного проведения таргетной терапии и радиохирургии проведен в исследовании Staehler [52]. Из 106 пациентов, включенных в исследование, радиохирургическое лечение по поводу МГМ проведено у 51 пациента. Отмечается, что радиохирургия эффективно интегрируется с таргетной терапией без дополнительной токсичности, обеспечивая медиану общей выживаемости 11,1 мес.

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ

Таргетная терапия произвела революцию в лечении BRAF мутированной меланомы. Применение BRAF и MEK ингибиторов увеличило не только выживаемость без прогрессирования заболевания, но и общую выживаемость пациентов. Это особенно важно, если учесть, что медиана общей выживаемости составляет всего 4 месяца у пациентов с метастазами меланомы головного мозга [29; 4].

Многоцентровое исследование дабрафениба у больных с BRAF мутированной меланомой с МГМ показало, что лекарственный препарат имеет значительную активность в центральной нервной системе. В исследование включали пациентов с меланомой и наличием V600E или V600K BRAF мутаций. Все пациенты имели, по крайней мере, один бессимптомный очаг до 4 см в диаметре. Пациенты были разделены на две группы: в когорте А локальное лечение по поводу МГМ ранее не проводилось; в когорте В были пациенты с прогрессией МГМ после ранее проведенного локального лечения. Все пациенты получали дабрафениб (150 мг два раза в сутки, до прогрессирования болезни). Отмечается,

что дабрафениб обладает противоопухолевой активностью и приемлемым профилем безопасности у больных с BRAF мутированной меланомой с МГМ, независимо от того, являются ли они первично выявленными или ранее получавшими локальное лечение [13].

В небольшом исследовании у пациентов с BRAF V600E мутированной меланомой, получавших вемурафениб, у 10 из 24 пациентов достигнут, по меньшей мере, частичный ответ как интракраниальных, так и экстракраниальных метастазов. Отмечено уменьшение потребности в стероидах или улучшение функционального статуса. У четырех пациентов была токсичность 3 степени и выше, включая развитие плоскоклеточного рака кожи [27].

Аналогичные результаты показаны в исследовании A. Narayana [46], где почти у половины пациентов с МГМ BRAF V600E мутированной меланомы достигнут частичный или полный ответ МГМ на лечение применения радиохирургии и вемурафениба.

Другие исследования показали увеличение токсичности при сочетании ингибиторов BRAF и радиотерапии. Ly D. [44] сообщил о 185 МГМ у 52 пациентов, получавших радиохирургию, 12-месячный локальный контроль был выше у пациентов, которые получали ингибиторы BRAF (85%) в сравнении с 51,5% у пациентов без терапии ингибиторами, $p = 0,0077$. Тем не менее, у пациентов, получавших ингибиторы BRAF, более часто отмечались кровоизлияния в МГМ.

Patel K. [47] провели ретроспективный анализ результатов лечения и токсичности у пациентов с МГМ меланомы, получавших комбинированное лечение (ингибиторы BRAF и радиохирургия) или только радиохирургическое лечение. Из 87 пациентов, получавших только радиохирургию, 15 пациентов получали терапию ингибиторами BRAF. На сроке 12 месяцев общая выживаемость составила 64,3% в группе комбинированного лечения, в сравнении с 40,4% в группе только радиохирургического лечения ($p = 0,205$). Несмотря на тенденцию к лучшей выживаемости и более низкой частоте интракраниальных рецидивов в группе комбинированного лечения, статистического различия между группами не достигнуто. В группе комбинированного лечения на сроке 12 мес. были более высокие показатели радионекроза в сравнении с группой только радиохирургии ($p < 0,001$). Подчеркивается, что подходы к профилактике и лечению радионекрозов в этой клинической ситуации должны рассматриваться после окончания клинических исследований.

Недавно были опубликованы данные Kiess [40], показывающие безопасность и эффективность радиохирургии в сочетании с ипилимумабом. Всего были подвергнуты лечению 113 МГМ у 46 больных. Пациенты, получавшие радиохирургию до или одновременно с ипилимумабом, имели низкий показатель локальных рецидивов и лучшую общую выживаемость по сравнению с пациентами, которые получали радиохирургию после терапии ипилимумабом. Авторы считают 20% уровень токсичности 3 или 4 степени приемлемым.

Так называемый «тормозящий» эффект после последовательного применения иммунных ингибиторов контрольных точек клеточного цикла и радиотерапии может представлять особый интерес в лечении МГМ. В этом случае проведение радиотерапии может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов вне зоны облучения («тормозящий» эффект). Считается, что «тормозящий» эффект ассоциирован с высвобождения опухолевых антигенов после проведения радиотерапии с последующей их презентацией и активацией противоопухолевого иммунитета.

В исследовании, проведенном в национальном институте рака Fondazione G. Pascale [60], отобраны пациенты с прогрессирующей меланомой после терапии ипилимумабом. Среди 21 пациента, 13 пациентов (62%) получили радиотерапию по поводу МГМ. У 8 пациентов проведена радиотерапия экстракраниальных метастазов. Локальный ответ на проведение радиотерапии был у 13 пациентов (62%) и из них у 11 пациентов (85%) был отмечен «тормозящий» эффект, который наблюдался только у пациентов, демонстрирующих локальный ответ на радиотерапию. Среднее время от радиотерапии до проявления «тормозящего эффекта» – 1 месяц. Медиана общей выживаемости для 21 пациента составила 13 месяцев. Медиана общей выживаемости для пациентов с проявлением «тормозящего» эффекта увеличивалась до 22,4 месяцев, в сравнении с 8,3 месяцами у пациентов без проявлений «тормозящего» эффекта.

Эти результаты свидетельствуют о том, что радиотерапия после таргетной терапии может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов у части пациентов, что коррелирует с увеличением общей выживаемости. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования для подтверждения этих результатов.

Все перечисленные препараты проявляют активность в отношении МГМ и демонстрируют приемлемые профили токсичности, однако, одновременное использование ингибиторов BRAF или ипилимумаба с радиохirurgией достоверно увеличивает частоту радионекрозов.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСТЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРТ

Индукция ангиогенеза – один из наиболее важных механизмов, влияющих как на процесс метастазирования, в том числе в головной мозг. На этапе фиксации опухолевых клеток в капиллярах головного мозга, экстравазации, роста и неопластического VEGF (vascular endothelial growth factor) играет одну из ключевых ролей. Продукция VEGF и активация ангиогенеза – одни из основных механизмов в реализации метастазов в центральной нервной системе [57].

Бевацизумаб – моноклональное антитело к VEGF – доказал свою эффективность у пациентов с МГМ. История использования бевацизумаба в лечении МГМ носит драматический характер. Единственный случай кровоизлияния в МГМ у больной гепатоцеллюлярной карциномой послужил основанием не только для исключения бевацизумаба из клинических исследований для всех больных с МГМ, но и для запрещения его использования в этой категории пациентов в общепрактической [32].

В 2009 г. В. Besse [19] представил данные анализа 13 рандомизированных исследований II/III фазы, двух открытых исследований безопасности и двух проспективных исследований, включавших пациентов с МГМ НМРЛ, рака почки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и колоректального рака. Всего в 13 рандомизированных исследованиях были включены 8443 больных, из которых 4760 получали бевацизумаб. У 187 (2,2%) были выявлены МГМ: 91 (1,9%) – в группе бевацизумаба и у 96 (2,6%) – в группе без применения бевацизумаба. В группе бевацизумаба у 3 (3,3%) пациентов развились внутримозговые кровоизлияния, а в группе без терапии бевацизумабом кровоизлияние было отмечено только в одном случае. Полученные данные указывают на то, что риск кровоизлияния в мозг у пациентов, получавших бевацизумаб, не превышает таковой в группе больных не получавшими бевацизумаб.

Таким образом, первоначальные опасения применения бевацизумаба у пациентов с МГМ из-за повышенного риска интракраниальных кровоизлияний оказались преувеличенными и в дальнейшем была доказана его безопасность [39].

Наряду с обычными, хорошо известными противоопухолевыми эффектами бевацизумаба при лечении МГМ, важную роль может сыграть его способность уменьшать выход жидкости во внесосудистое пространство и, таким образом, уменьшать отек головного мозга.

В исследовании Wang Y, [54] проведена оценка использования СРТ с последующим ранним применением бевацизумаба у пациентов с солитарным МГМ и обширным отеком. Дозы стереотаксической радиотерапии колебались от 20–33 Гр за 1–5 фракций, а дозы бевацизумаба – 5 мг/кг, от 4 до 6 введений каждые 2 недели. Лечение начинали в течение 2-х недель после окончания СРТ. У всех 8 пациентов отмечено уменьшение опухолевого очага на 40–50% от первоначального объема. У семи из них отмечено улучшение функционального статуса и регресс клинической симптоматики, обусловленной обширным отеком. На сроке 5 месяцев после окончания терапии бевацизумабом все 8 пациентов были живы с хорошим интракраниальным контролем без радионекроза и перифокального отека [54].

В других исследованиях так же показаны профилактические и лечебные эффекты бевацизумаба в случае развития перифокального отека и радионекроза [20; 26]. Такой подход представляется перспективным и безопасным для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, сопровождающимся обширным симптоматическим отеком и высоким риском развития радионекроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимальное количество данных об эффективности комбинации радиотерапии и таргетной терапии у больных с МГМ обуславливает необходимость проведения проспективных исследований, направленных на оценку безопасности, переносимости и эффективности комбинации таргетных препаратов и радиотерапии. Хотя почти 50% онкологических больных получают радиотерапию, исследования её эффективности недостаточно представлены в клинических исследованиях [35]. Как уже отмечалось, только незначительная часть современных исследований III фазы в настоящее время изучают сочетание радиотерапии и таргетной терапии.

В качестве критериев эффективности комбинации радиотерапии и таргетной терапии целесообразно использовать не только оценку общей и безрецидивной выживаемости, но и состояние функционального статуса, контроля неврологических симптомов и качества жизни.

Имеющиеся данные показали, что комбинация радиотерапии и таргетной терапии имеет приемлемый уровень токсичности и эффективна в определенных клинических ситуациях.

Это активно развивающаяся область исследований должна установить, какие комбинации таргетной терапии и радиотерапии обеспечивают лучшие показатели интракраниального контроля и общей выживаемости. Крайне важно идентифицировать пациентов с точки зрения молекулярно-генетического и гистологического подтипов, функционального статуса, объема поражения в головном мозге и экстракраниальной распространенности болезни, что позволит получить максимальную эффективность от комбинации таргетной терапии и радиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Алешин В. А., Карахан В. Б. и др., Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга – пришло ли время для стандартов? // Опухоли головы и шеи. – 2011. – Т. 2. С. 31–34.
- Голанов А. В., Банов С. М. и др., Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. – 2014. 3(10). С. 137–140.
- Голанов А. В., Банов С. М. и др., Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. № 4. С. 530–545.
- Голанов А. В., Банов С. М. и др., Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80. № 2. С. 35–46.
- Гусейнова Х., Лишчак Р. и др., Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке гамма-нож (Iksell gamma knife) и прогностические факторы // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77. № 6. С. 4–13.
- Канаев С. В., Гиршович М. М. и др., Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. – 2016. – № 2. том 2. С. 258–264.
- Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А. и др., Gefitinib (Иресса) в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге // Опухоли головы и шеи. – 2012. № 3. С. 63–65.
- Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А. и др., Роль таргетной терапии в комплексном лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга // Опухоли головы и шеи. – 2012. № 4. С. 18–26.
- Розенко Л. Я., Зинькович М. С. и др., Основные позиции в лечении метастатического поражения головного мозга. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. С. 307.
- Смолин А. В., Конев А. В. и др., Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с метастазами в головной мозг: возможности таргетной терапии // Фарматека. – 2011. № 7. С. 58–66.
- Bachelot T., Romieu G., et al., Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE) // The Lancet Oncology. – 2013. – Т. 14. № 1. С. 64–71.
- Gadgeel S. M., Gandhi L., et al., Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG) // The Lancet Oncology. – 2014. – Т. 15. № 10. С. 1119–1128.
- Long G. V., Trefzer U., et al., Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) // The Lancet Oncology. – 2012. – Т. 13. № 11. С. 1087–1095.
- Margolin K., Ernstoff M. S., et al., Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases // The Lancet Oncology. – 2012. – Т. 13. № 5. С. 459–465.
- Lippitz B., Lindquist C., et al., Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // Cancer Treatment Reviews. – 2014. – Т. 40. № 1. С. 48–59.
- Serizawa T., Higuchi Y., et al., Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases // Neurosurgery Clinics of North America. – 2013. – Т. 24. № 4. С. 597–603.
- Balagamwala E. H., Chao S. T., et al., Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system // Technology in cancer research & treatment. – 2012. – Т. 11. № 1. С. 3–13.
- Barnholtz-Sloan J. S., Sloan A. E., et al., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2004. – Т. 22. № 14. С. 2865–2872.
- Besse B., Lasserre S. F., et al., Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2010. – Т. 16. № 1. С. 269–278.
- Boothe D., Young R., et al., Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery // Neuro-oncology. – 2013. – Т. 15. № 9. С. 1257–1263.
- Brown J. M., Carlson D. J., et al., The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2014. – Т. 88. № 2. С. 254–262.
- Cameron D., Casey M., et al., A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // Breast cancer research and treatment. – 2008. – Т. 112. № 3. С. 533–543.
- Chang E. L., Selektor U., et al., Outcome variation among «radioresistant» brain metastases treated with stereotactic radiosurgery // Neurosurgery. – 2005. – Т. 56. № 5. 936–45; discussion 936–45.
- Clarke J. L., Pao W., et al., High dose weekly erlotinib achieves therapeutic concentrations in CSF and is effective in leptomeningeal metastases from epidermal growth factor receptor mutant lung cancer // Journal of neuro-oncology. – 2010. – Т. 99. № 2. С. 283–286.
- Cochran D. C., Chan M. D., et al., The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery // Journal of neurosurgery. – 2012. – Т. 116. № 5. С. 978–983.
- Deibert C. P., Ahluwalia M. S., et al., Bevacizumab for refractory adverse radiation effects after stereotactic radiosurgery // Journal of neuro-oncology. – 2013. – Т. 115. № 2. С. 217–223.
- Dummer R., Goldinger S. M., et al., Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study // European journal of cancer (Oxford, England: 1990). – 2014. – Т. 50. № 3. С. 611–621.
- Falchook G. S., Moulder S. L., et al., Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer // Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. – 2013. – Т. 24. № 12. С. 3004–3011.
- Fife K. M., Colman M. H., et al., Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2004. – Т. 22. № 7. С. 1293–1300.
- Gerber N. K., Yamada Y., et al., Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2014. – Т. 89. № 2. С. 322–329.
- Gonzalez-Cao M., Viteri S., et al., Preliminary results of the combination of bevacizumab and weekly Paclitaxel in advanced melanoma // Oncology. – 2008. – Т. 74. 1–2. С. 12–16.

32. Gordon M. S., Margolin K., et al., Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2001. – Т. 19. № 3. С. 843–850.
33. Gow C.–H., Chien C.–R., et al., RadiotHERapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2008. – Т. 14. № 1. С. 162–168.
34. Grommes C., Oxnard G. R., et al., «Pulsatile» high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer // *Neuro-oncology*. – 2011. – Т. 13. № 12. С. 1364–1369.
35. Jaggi R., Wilson L. D., Research funding for radiation oncology: an unfortunately small sliver of an inadequate pie // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – Т. 86. № 2. С. 216–217.
36. Jamal-Hanjani M., Spicer J., Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2012. – Т. 18. № 4. С. 938–944.
37. Johung K. L., Yao X., et al., A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-small cell lung cancer // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2013. – Т. 19. № 19. С. 5523–5532.
38. Kawamoto T., Sato J. D., et al., Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1983. – Т. 80. № 5. С. 1337–1341.
39. Khasraw M., Holodny A., et al., Intracranial hemorrhage in patients with cancer treated with bevacizumab: the Memorial Sloan-Kettering experience // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. – 2012. – Т. 23. № 2. С. 458–463.
40. Kiess A. P., Wolchok J. D., et al., Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2015. – Т. 92. № 2. С. 368–375.
41. Le Scodan R., Jouanneau L., et al., Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death // *BMC cancer*. – 2011. – Т. 11. С. 395.
42. Lin N. U., Targeted tHERapies in brain metastases // *Current treatment options in neurology*. – 2014. – Т. 16. № 1. С. 276.
43. Lind J. S. W., Lagerwaard F. J., et al., Phase I study of concurrent whole brain radiotHERapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2009. – Т. 74. № 5. С. 1391–1396.
44. Ly D., Bagshaw H. P., et al., Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment // *Journal of neurosurgery*. – 2015. – Т. 123. № 2. С. 395–401.
45. Morris Z. S., Harari P. M., Interaction of radiation tHERapy with molecular targeted agents // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – Т. 32. № 26. С. 2886–2893.
46. Narayana A., Mathew M., et al., Vemurafenib and radiation tHERapy in melanoma brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – Т. 113. № 3. С. 411–416.
47. Patel K. R., Chowdhary M., et al., BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis // *Melanoma research*. – 2016. – Т. 26. № 4. С. 387–394.
48. Pivrot X., Manikhas A., et al., CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2015. – Т. 33. № 14. С. 1564–1573.
49. Robins H. I., O'Neill A., et al., A phase 3 trial of whole brain radiation tHERapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT & SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation tHERapy Oncology Group 0320: in regard to Sperduto et al // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – Т. 86. № 5. С. 809–810.
50. Russell J. S., Colevas A. D., The use of epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in squamous cell carcinoma of the head and neck // *ChemotHERapy research and practice*. – 2012. – Т. 2012. С. 761518.
51. Sheehan J. P., Yen C.–P., et al., Cranial stereotactic radiosurgery: current status of the initial paradigm shifter // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – Т. 32. № 26. С. 2836–2846.
52. Staehler M., Haseke N., et al., Simultaneous anti-angiogenic tHERapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma // *BJU international*. – 2011. – Т. 108. № 5. С. 673–678.
53. Suh J. H., Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases // *The New England journal of medicine*. – 2010. – Т. 362. № 12. С. 1119–1127.
54. Wang Y., Wang E., et al., A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema // *Journal of neuro-oncology*. – 2014. – Т. 119. № 2. С. 369–376.
55. Welsh J. W., Komaki R., et al., Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation tHERapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2013. – Т. 31. № 7. С. 895–902.
56. Yamamoto M., Kawabe T., et al., A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1–4 vs ≥ 5 tumors: clinical article // *Journal of neurosurgery*. – 2013. – Т. 118. № 6. С. 1258–1268.
57. Yano S., Shinohara H., et al., Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis // *Cancer research*. – 2000. – Т. 60. № 17. С. 4959–4967.
58. Yin W., Jiang Y., et al., Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials // *PLoS one*. – 2011. – Т. 6. № 6. e21030.
59. Yomo S., Hayashi M., et al., Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting tHERapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – Т. 112. № 2. С. 199–207.
60. Grimaldi A. M., Simeone E., et al., Abscopal effects of radiotHERapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotHERapy // *Oncoimmunology*. – 2014. – Т. 3. e28780.