

С.М. Банов¹, А.В. Голанов¹, Е.Р. Ветлова¹, А.Н. Редькин²

Лучевая терапия и таргетная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга: новые возможности лечения

¹ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва,
²ФГБОУ «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж

Метастазы в головной мозг являются наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга. Мультидисциплинарный подход, включающий радиотерапию, хирургию и химиотерапию, используется для лечения пациентов с метастазами в головном мозге в зависимости от распространенности опухолевого процесса и проявления симптоматики.

В последние годы сформировалась устойчивая тенденция перехода от конвенциональной к конформной лучевой терапии. Подтверждением этого факта является создание и клиническая реализация принципов стереотаксической радиотерапии (в режиме радиохирургии или гипофракционирования), что, фактически, изменило парадигму локального лечения пациентов с метастазами в головном мозге. С другой стороны, эволюция лекарственного лечения злокачественных опухолей привела к созданию нового направления — таргетной терапии, что существенно изменило лечение онкологических пациентов.

Имеющиеся данные о комбинации этих двух методов лечения для достижения синергетического эффекта крайне ограничены, но уже имеются предварительные данные, показывающие безопасность такой комбинации и эффективность в отношении локального контроля и общей выживаемости. Комбинация радиотерапии и таргетной терапии способствует дальнейшей индивидуализации лечения, потенциально устраняет необходимость в проведении цитотоксической химиотерапии или облучения всего головного мозга. В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности применения комбинации радиотерапии и таргетной терапии, результаты которых определяют место и роль лечебной методики в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Настоящий обзор подводит итог имеющихся литературных данных комбинации радиотерапии и таргетной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга с акцентом на выживаемость, локальный

контроль, дистантное метастазирование и постлучевые осложнения.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиотерапия, таргетная терапия

Частота симптоматических метастазов в головной мозг (МГМ) составляет 8-10% от числа онкологических больных, однако число МГМ без клинических проявлений, по данным аутопсийных исследований, достигает 20% — 40% от всех больных со злокачественными опухолями. Частота встречаемости МГМ составляет: 19,9% у пациентов с немелкоклеточным раком легких, 6,9% — при меланоме, 6,5% у пациентов с раком почки, 5,1% при раке молочной железы и 1,8% при колоректальном раке [10].

Достижения в области онкологии привели к увеличению продолжительности жизни больных со злокачественными опухолями, следствием чего стала более высокая частота развития МГМ, а совершенствование методов нейровизуализации привело к увеличению их регистрации.

Развитие метастатического поражения головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у пациентов с неоперабельными МГМ составляет только 51 день. Эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [1].

Достижения в области радиационной онкологии позволили обеспечить точную доставку высокой дозы радиации к очагу в головном мозге. Применение стереотаксической радиотерапии у пациентов с ограниченным (1-4 очага) метастатическим поражением головного мозга обеспечивает эквивалентные хирургическому лечению результаты с высоким уровнем локального контроля. В последнее время появляются данные, показывающие эффективность стереотаксической радиотерапии у пациентов с множественным (4 и более очага) метастатическим поражением головного мозга [2, 37].

Длительное время лекарственная терапия пациентов с МГМ имела низкую эффективность, однако внедрение в клиническую практику таргетной терапии существенно изменило возмож-

ности лекарственного лечения этой категории пациентов.

Таргетные препараты препятствуют прогрессированию опухолей путем прямой модуляции метаболизма опухолевой клетки, обеспечивая при этом улучшенный терапевтический интервал. Наиболее часто применяемыми в клинической практике таргетными препаратами являются вемурафениб, дабрафениб, ипилимумаб при меланоме; эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб при лечении немелкоклеточного рака легкого с мутацией EGFR, кризотиниб и алектиниб при наличии ALK транслокации; трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб у пациентов с Her2 положительным РМЖ; цетуксимаб, вектибикс у пациентов с колоректальным раком и не мутированным статусе K-ras гена. После оценки эффективности таргетной терапии в многочисленных клинических исследованиях, стало возможным оценить комбинацию этих препаратов с радиотерапией [40].

Важно подчеркнуть, что основная часть имеющихся сообщений о применении радиотерапии и таргетной терапии имеют ретроспективный характер, относительно небольшие размеры выборки и короткий период наблюдения. Некоторые исследования сообщают о безопасном профиле токсичности при комбинации радиотерапии и таргетной терапии. Другие серии исследований показывают лучшую медиану выживаемости или лучшую безрецидивную выживаемость. Отдельные исследования показывают более эффективный контроль симптомов с минимальным увеличением радиационной токсичности.

Стереотаксическая радиотерапия в лечении пациентов с МГМ

Стереотаксическая радиотерапия играет важную роль в лечении пациентов с МГМ в качестве самостоятельного локального метода, в сочетании с хирургическим лечением или облучением всего головного мозга (ОВГМ) [1, 37, 47].

Стереотаксическая радиотерапия является методом выбора для пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и, как правило, с наличием метастатических очагов до 2,5–3 см в максимальном диаметре. Стереотаксическая радиотерапия эффективна для лечения МГМ опухолей, которые ранее считались радиорезистентными, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак [3, 5, 6, 16].

В последнее время некоторые проспективные исследования показали, что стереотаксическая радиохirurgия без ОВГМ показывает хорошие клинические результаты, в том числе у пациентов с множественными (4–10 очагов) МГМ [46, 52].

Радиобиологические эффекты радиохirurgии полностью не изучены. Конвенциональная фрак-

ционированная радиотерапия приводит к повреждениям ДНК, индукции апоптоза и гибели клеток. В случае радиохirurgии дополнительным механизмом, вероятно, является повреждение эндотелия сосудов, который, как правило, устойчив к конвенциональному облучению. Это приводит к обширным нарушениям микроциркуляции в опухоли. Появляются данные об усилении противоопухолевого иммунного ответа после проведения стереотаксической радиотерапии [13].

Понимание радиобиологических эффектов стереотаксической радиотерапии позволит оптимизировать использование лекарственных препаратов с целью улучшения результатов лечения и минимизации токсичности лечения.

Взаимодействие таргетной терапии и радиотерапии

Доклинические исследования показали принципиальную возможность сочетания таргетных препаратов и радиотерапии. Рецептор EGFR был впервые выявлен в начале 1980-х годов J.D. Sato в качестве молекулярной мишени, потенциально пригодной для функционального ингибирования моноклональным антителом [29].

Клинические исследования в конце 90х годов подтвердили эффективность комбинации ингибиторов EGFR (цетуксимаб) и радиотерапии [26].

Эти исследования показали, 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, по-видимому, связаны с нарушением клеточного цикла деления, снижением репаративной способности клеток после радиационного повреждения ДНК, ингибированием репопуляции опухолевых клеток после облучения и повышением радиационно-индуцированного апоптоза. Полученные данные заложили фундамент для формального клинического исследования комбинации радиотерапии и цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи и показали потенциальную возможность ингибиторов EGFR 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 [40].

Радиотерапия и таргетная терапия у больных раком молочной железы

В исследовании S. Yomo [54] проведен анализ лечения пациентов с МГМ Her2 положительного рака молочной железы (РМЖ). У 40 пациентов изучены результаты лечения в двух группах: получивших радиохирургическое лечение и лапатиниб (24 пациента) в сравнении с пациентами, получившими только радиохирургию (16 пациентов). Показатель 12 месячного интракраниального контроля был значительно выше в группе комбинированного лечения: 86%, в сравнении с 69% в группе пациентов с только радиохирургическим лечением ($p < 0,001$), что говорит о возможном синергетическом эффекте лапатиниба и радиотерапии.

В другом ретроспективном исследовании выживаемость больных с МГМ Her2 положительного РМЖ была выше в группе больных с комбинацией ОВГМ и трастузумаба в сравнении с группой только ОВГМ. Ни один из этих пациентов не получал стереотаксическую радиотерапию или хирургию. Большая часть пациентов, которые получали трастузумаб, умерли от интракраниальной прогрессии. Это говорит о том, что у пациентов, которые имеют амплификацию Her2 гена и получают таргетную терапию, локальная терапия (радиохирurgia, операция) может увеличить общую выживаемость.

Трастузумаб плохо проникает через интактный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из-за большой молекулярной массы. Однако применение трастузумаба увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг, что указывает на его проникновение через нарушенный ГЭБ [42].

В небольшом ретроспективном анализе S. Chargari et al. [17] сообщили результаты лечения пациенток с интракраниальной прогрессией HER2 позитивного РМЖ с высоким функциональным статусом, получавших ОВГМ и трастузумаб в дозе 2 мг/кг еженедельно (17 пациенток) или 6 мг/кг каждые 3 недели (14 пациенток). Регрессия МГМ по данным рентгенологического обследования отмечалась у 23 пациентов (74,2%), в том числе у 6 (19,4%) — полная регрессия очагов и у 17 (54,8%) — частичная регрессия. Регрессия клинической симптоматики была у 27 пациентов (87,1%). Медиана общей выживаемости составила 18 месяцев и выживаемость без интракраниальной прогрессии — 10,5 месяцев. Несмотря на многообещающие данные, требуется дополнительное подтверждение эффективности трасту-

зумаба как потенциального радиосенсибилизатора при проведении ОВГМ у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг.

В исследовании N. Lin [33, 34] пациентам с метастазами РМЖ в головной мозг эскалировали дозу лапатиниба с 1000 до 1250 или 1500 мг один раз в день. ОВГМ (37,5 Гр за 15 фракций) начинали через 1-8 дней после начала терапии лапатинибом. Терапия лапатинибом продолжалась после окончания ОВГМ. В исследование включено 35 пациентов. Во время эскалации дозы ни у одного пациента, получавшего лапатиниб в дозе 1000 или 1250 мг, не наблюдалось явления токсичности 2 степени и выше. Объективный ответ очагов на лечение был у 79% пациентов и 46% пациентов оставались без интракраниальной прогрессии на сроке 6 мес. Учитывая высокий уровень объективного ответа МГМ, комбинацию лапатиниба и ОВГМ можно было бы рассмотреть в будущем как оптимальное лечение при условии тщательного мониторинга безопасности.

Таким образом, имеются данные, показывающие безопасность и эффективность комбинации трастузумаба или лапатиниба с радиотерапией у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг. Однако требуется проведение рандомизированных исследований для уточнения клинических ситуаций, в которых указанная комбинация будет максимально эффективной и безопасной.

Радиотерапия и таргетная терапия у больных раком легкого

Ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб показал свою активность у пациентов с метастазами в головной мозг аденокарциномы легких с наличием EGFR-мутации [7].

В последние годы установлены радиосенсибилизирующие эффекты ингибиторов EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) [27].

Добавление ингибиторов EGFR к радиотерапии может улучшить локальный контроль МГМ. В ретроспективном анализе результатов лечения 63 пациентов с МГМ аденокарциномы легких и EGFR мутацией, добавление ингибиторов EGFR к ОВГМ было независимым предиктором ответа опухоли на радиотерапию [24].

Комбинация ОВГМ и таргетной терапии позволяет контролировать интракраниальные метастазы у 90% пациентов, и объективный ответ достигается у 80% пациентов с медианой выживаемости в этой группе 21,5 месяцев [8].

В исследовании L. Kimberly [28] частота локальных рецидивов и дистантных метастазов были изучены у 79 пациентов с НМРЛ после радиохирургии на аппарате Гамма-нож. В об-

щей сложности у 11% пациентов после лечения развились локальные рецидивы. Ни у одного пациента с EGFR мутацией и EML4-ALK транслокацией не развились локальные рецидивы после радиохирургии, в то время как в группе пациентов без мутации генов локальные рецидивы развились у 19% пациентов и у 18% пациентов с KRAS мутацией. Медиана локального контроля была значительно выше в группе с EGFR мутацией и EML4-ALK транслокацией в сравнении с группой пациентов без мутации генов ($p < 0,001$), в то время как показатель развития дистантных МГМ в исследуемых группах существенно не различался ($p = 0,97$). Это исследование показывает, что мутации домена EGFR-киназы и EML4-ALK транслокация определяют радиочувствительный подтип в группе пациентов с НМРЛ.

В исследовании III фазы RTOG 0320 оценивалась эффективность лечения 126 пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга у больных с НМРЛ. Радиохирургия проводилась всем пациентам, а рандомизация проводилась в группах 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 месяцев после завершения радиотерапии. Медиана общей выживаемости составила в 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 темодаля или эрлотиниба к радиотерапии. 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. Отмечался повышенный риск развития радионекрозов в головном мозге у пациентов с комбинацией радиотерапии и эрлотиниба, а также развитие кожных реакций, включая акне, воспаление легких, мышечную слабость, ишемию миокарда. Возможно, что высокая токсичность комбинации радиохирургии и эрлотиниба способствовали ухудшению выживаемости. В заключении подчеркивается, что темодаль и эрлотиниб не должны рутинно использоваться в комбинации с ОБГМ у пациентов с НМРЛ [44].

Хотя RTOG 0320 показал потенциальную токсичность комбинации радиотерапии и эрлотиниба, J. Welsh et al. [51] не обнаружили зна-

чительной нейротоксичности в исследовании II фазы в группе пациентов комбинированного лечения (эрлотиниб и ОБГМ). Общий уровень ответа МГМ на лечение составил 86%. Медиана общей выживаемости была 11,8 месяцев. Из 17 пациентов с известным статусом гена EGFR медиана общей выживаемости была 9,3 месяцев у пациентов с диким типом EGFR гена и 19,1 мес. у пациентов с мутацией EGFR.

Аналогично исследованию J. Welsh, в работе J. Lind et al. [36] также показали хорошую переносимость комбинации радиотерапии с эрлотинибом у пациентов с метастазами в головной мозг НМРЛ без нейротоксичности 3-4 степени.

Интересные данные представлены в исследовании N. Gerber et al. [22], в котором показали эквивалентные результаты общей выживаемости пациентов с метастазами НМРЛ в головной мозг после проведения только ОБГМ или только с терапией эрлотинибом. Результаты исследования показывают принципиальную возможность применения таргетной терапии как эквивалента ОБГМ.

В рандомизированном исследовании S. Lee et al. [32] сообщили результаты комбинированного лечения (ОБГМ и эрлотиниб) пациентов с метастазами НМРЛ в головной мозг. Восемьдесят пациентов с индексом Карновского 70% и более и множественными МГМ были рандомизированы в группу плацебо ($n = 40$) или в группу терапии эрлотинибом (100 мг, $n = 40$) с одновременным ОБГМ (20 Гр за 5 фракций) в обеих группах. После окончания ОБГМ пациенты продолжали терапию плацебо или эрлотинибом (150 мг) до прогрессирования заболевания. Конечной точкой исследования была выживаемость без интракраниальной прогрессии. Из 80 пациентов только у одного пациента была активирующая мутация EGFR. Уровни побочных эффектов 3-4 степени были одинаковыми между двумя группами. Статистически значимых различий в качестве жизни не обнаружено. Выживаемость без интракраниальной прогрессии составила 1,6 мес. в обеих группах ($p = 0,84$). Медиана общей выживаемости составила 2,9 и 3,4 мес. в группе плацебо и эрлотиниба ($p = 0,83$). Проведенное исследование не показало преимущество добавления эрлотиниба к ОБГМ в группе пациентов с метастазами головной мозг НМРЛ без мутации EGFR, однако эквивалентные показатели нейротоксичности лечения в обеих группах показывают безопасность комбинации ОБГМ и эрлотиниба. Будущие исследования должны быть сосредоточены на роли эрлотиниба с ОБГМ у пациентов с EGFR мутацией.

Целью исследования H. Zhuang [56] была оценка эффективности комбинации ОБГМ и эрлотиниба в сравнении с проведением только

ОВГМ у пациентов с множественными МГМ аденокарциномы легкого. В исследование включены: тридцать один пациент в группу только ОВГМ (все без мутации EGFR) и 23 пациента в группу комбинированной терапии (из них у 11 (48%) пациентов была мутация EGFR). Частота объективного ответа и выживаемость без локальной прогрессии были главными точками исследования. В группах проведения только ОВГМ и комбинированного лечения показатель объективного ответа составил 54,8% и 95,6% соответственно ($p = 0,001$). Медиана выживаемости без локальной прогрессии составила 6,8 и 10,6 мес. ($p = 0,003$), а медиана общей выживаемости составила 8,9 и 10,7 мес. соответственно ($p = 0,020$). В группе комбинированного лечения не было различий между частотой интракраниальной прогрессии и общей выживаемости между пациентами с мутацией EGFR и ее отсутствием. В обеих группах не наблюдалась токсичность 4 степени и выше. Результаты многофакторного анализа показали, что эрлотиниб является важным прогностическим фактором увеличения общей выживаемости. Эрлотиниб в комбинации с ОВГМ обладает приемлемым профилем токсичности и увеличивает время до интракраниальной прогрессии и общую выживаемость у пациентов с множественными метастазами НМРЛ в головной мозг.

Оценка гефитиниба, как компонента комбинированного с ОВГМ лечения, проведена в работе Y. Zeng [55]. В исследование включено 90 пациентов с метастазами НМРЛ в головной мозг, которые принимали только гефитиниб (45 пациентов из них 5 пациентов с доказанной мутацией EGFR) или комбинацию гефитиниба и ОВГМ (45 пациентов из них 7 пациентов с доказанной мутацией EGFR). Частота объективного ответа МГМ была значительно выше в группе комбинированного лечения (64,4%) в сравнении с группой только гефитиниба (26,7%, $p < 0,001$). Локальный контроль МГМ составил 71,1% в группе комбинированного лечения и 42,2% в группе терапии гефитинибом ($p = 0,006$).

Время до интракраниальной прогрессии МГМ было 10,6 месяцев в группе комбинации гефитиниба и ОВГМ и 6,57 месяцев в группе терапии только гефитинибом ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости в группах комбинированного лечения и терапии только гефитинибом составила 23,4 месяца и 14,8 месяцев соответственно ($p = 0,002$). Таким образом, комбинация гефитиниба и ОВГМ показала более высокую частоту регрессии МГМ и значительное улучшение в общей выживаемости в сравнении с терапией только гефитинибом.

Таким образом, отсутствуют данные, показывающие, что комбинация гефитиниба и радио-

терапии вызывает повышение нейротоксичности или ухудшение нейрокогнитивных функций у пациентов с метастазами НМРЛ в головной мозг.

Имеются данные, показывающие, что одновременное применение эрлотиниба и ОВГМ и/или радиохирургии связано с увеличением нейротоксичности 3–4 степени.

Результаты имеющихся исследований показывают преимущество комбинации таргетной терапии и ОВГМ в сравнении с применением только ОВГМ в отношении общей выживаемости и локального контроля. Максимальное преимущество выживаемости, вероятно, достигается у пациентов с мутацией EGFR гена.

Радиотерапия и таргетная терапия у больных меланомой

Таргетная терапия произвела настоящую революцию в лечении пациентов с меланомой. Применение BRAF и MEK ингибиторов увеличило не только безрецидивную, но и общую выживаемость пациентов. Это особенно важно, если учесть, что медиана общей выживаемости пациентов с метастазами меланомы в головной мозг составляет всего 4-5 месяцев [4, 21].

Результаты многоцентрового исследования эффективности дабрафениба у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и наличием BRAF-мутации показали, что препарат проявляет активность в центральной нервной системе. В исследование включали пациентов с меланомой и наличием V600E или V600K мутаций. Все пациенты имели, по крайней мере, один бессимптомный очаг в головном мозге до 4 см в диаметре. Пациенты ($n=172$) были разделены на две когорты: в когорте А ($n=89$) они не получали локального лечения; в когорте В ($n=83$) были пациенты с интракраниальной прогрессией после ранее проведенного локального лечения. Все пациенты получали дабрафениб (150 мг два раза в день до прогрессии болезни). У 29 (39,2%) пациентов из 74 с мутацией V600E в когорте А отмечалась регрессия МГМ после лечения дабрафенибом, а в когорте В регрессия очагов достигнута у 20 (30,8%) из 65 пациентов. У одного пациента из 15 с мутацией V600K достигнут ответ МГМ на лечение в когорте А, в когорте В — у четырех из 18 пациентов. Токсичность лечения (3 степени и выше) была у 38 (22%) больных. Отмечается, что дабрафениб обладает противоопухолевой активностью и приемлемым уровнем безопасности у больных с метастазами BRAF-мутированной меланомы в головной мозг независимо от того, являются ли они первично выявленными или ранее получавшими локальное лечение [38].

С учетом этих исследований, важно отметить, что ингибиторы BRAF демонстрируют удовлетворительное проникновение через ГЭБ и активность у пациентов как с первичными МГМ, так и очагами после ранее проведенного локального лечения.

В небольшом исследовании у пациентов с меланомой и наличием V600E мутации, получавших радиохирургическое лечение и вемурафениб, у 24 пациентов достигнута, по меньшей мере, частичная регрессия метастатических очагов в головном мозге, а также уменьшение потребности в стероидах или улучшение функционального статуса. У четырех пациентов была токсичность 3 степени и выше, включая развитие плоскоклеточного рака кожи [20].

Аналогичные результаты показаны в исследовании A. Narayana [41]: у пациентов с МГМ меланомы с наличием BRAF V600E мутации, получивших радиохирургию и вемурафениб, почти у половины пациентов достигнута полная или частичная регрессия метастатических очагов в головном мозге. Учитывая эффективность BRAF ингибиторов у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг, становится очевидным вопрос об оценке эффективности их комбинации с радиотерапией.

D. Lu et al. [39] сообщили о результатах комбинированного лечения 185 метастатических очагов в головном мозге у 52 пациентов, получавших радиохирургическое лечение. Локальный контроль на сроке 12 мес. был выше у пациентов, которые получали ингибиторы BRAF (85% в сравнении с 51,5% у пациентов без терапии ингибиторами BRAF; $p = 0,0077$), однако при этом были более высокие показатели кровоизлияния в метастатических очагах.

K. Patel et al. [43] провели ретроспективный анализ сравнения результатов лечения пациентов с МГМ меланомы, получавших комбинированное лечение (ингибиторы BRAF и радиохирургия) и только радиохирургическое лечение. Из 87 пациентов, получавших радиохирургическое лечение, 15 (17,2%) пациентов получали терапию ингибиторами BRAF. На сроке 12 мес. общая выживаемость составила 64,3% в группе комбинированного лечения, в сравнении с 40,4% в группе только радиохирургического лечения ($p = 0,205$). Частота локальных рецидивов и дистантных метастазов в группах комбинированного лечения и только радиохирургии составила 3,3% в сравнении с 9,6% ($p = 0,423$) и 63,9% в сравнении с 65,1% ($p = 0,450$) соответственно.

Несмотря на тенденцию к лучшей выживаемости и низкой частоте интракраниальных рецидивов в группе комбинированного лечения, статистического различия показателей общей выживаемости и локального контроля

между группами не достигнуто. В группе комбинированного лечения были более высокие показатели бессимптомного радионекроза (22,2% в сравнении с 11,0% на сроке 12 мес. $p < 0,001$) и постлучевых изменений, сопровождающихся развитием клинической симптоматики (28,2% в сравнении с 11,1% на сроке 12 мес., $p < 0,001$). Подчеркивается, что подходы к профилактике и лечению радионекрозов в этой клинической ситуации должны рассматриваться после окончания клинических исследований.

С учетом достаточно высокого показателя нейротоксичности комбинации радиотерапии и вемурафениба, существуют рекомендации прерывания таргетной терапии на момент проведения радиотерапии: по меньшей мере, за 3 дня до начала и после окончания ОБГМ и, по меньшей мере, за 1 день до и после стереотаксической радиохирургии [9].

Ипилимумаб, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, является большим моноклональным антителом, не проникающим через нормально функционирующий ГЭБ [15]. Однако при метастазах в головной мозг нормальное функционирование ГЭБ нарушается, что может облегчить проникновение ипилимумаба в мозг и активировать периферические Т-лимфоциты. Существует альтернативный путь активизации ипилимумабом Т-лимфоцитов в периферической крови с последующим их проникновением через гематоэнцефалический барьер.

Недавно были опубликованы данные A. Kiess et al. показывающие безопасность и эффективность радиохирургии в комбинации с ипилимумабом. В общей сложности 113 метастатических очагов в головном мозге были подвергнуты лечению у 46 больных. У пациентов, получавших радиохирургию до терапии ипилимумабом или одновременно с ним, был более низкий показатель локальных рецидивов и лучшая общая выживаемость в сравнении с пациентами, которые получали радиохирургию после окончания терапии ипилимумабом. Авторы считают 20% уровень токсичности 3 или 4 степени приемлемым.

Аналогично, комбинация ипилимумаба и радиотерапии у больных меланомой приводит к более высокой частоте симптомных радионекрозов, чем любая другая терапия [30].

Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальной последовательности ипилимумаба и радиохирургии, чтобы минимизировать побочные проявления комбинированного лечения при сохранении максимальной эффективности.

Также ведутся исследования, позволяющие оценить, может ли сочетание радиохирургии и ипилимумаба (или других модуляторов контрольных точек иммунного ответа) усилить

иммунный ответ организма, увеличивая выделение опухолевых антигенов [45, 49].

Так называемый «тормозящий» эффект после последовательного применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и радиотерапии может представлять особое значение в лечении МГМ. В этом случае проведение радиотерапии может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов вне зоны облучения.

Считается, что «тормозящий» эффект ассоциирован с высвобождением опухолевых антигенов после проведения радиотерапии с последующей их презентацией и активацией противоопухолевого иммунитета.

В исследовании, проведенном в национальном институте рака «Fondazione G.Pascale» (Неаполь), отобраны пациенты с прогрессирующей после терапии ипилимумабом меланомой. Из 21 пациента 13 (62%) получили радиотерапию по поводу МГМ. У 8 пациентов проведена радиотерапия на экстракраниальные метастазы. Локальный ответ на проведение радиотерапии был у 13 пациентов (62%) и из них у 11 пациентов (85%) имели «тормозящий эффект», причем этот эффект наблюдался только у пациентов, демонстрирующих локальный ответ на радиотерапию. Среднее время от радиотерапии до проявления «тормозящего эффекта» — 1 месяц. Медиана общей выживаемости для всех 21 пациентов 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 ипилимумаба может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов у части пациентов, коррелирующей с увеличением общей выживаемости. Необходимо проведение рандомизированных исследований для подтверждения этих результатов [25].

Таким образом, вемурафениб, дабрафениб, ипилимумаб проявляют активность в отношении МГМ и демонстрируют приемлемые профили безопасности, однако, одновременное использование ингибиторов BRAF, ипилимумаба с радиохирургией достоверно увеличивает частоту симптоматических радионекрозов.

Радиотерапия и таргетная терапия у больных раком почки

Метастазы рака почки в головной мозг представляют интересную клиническую проблему, учитывая их относительную радиорезистентность. Появление радиохирургии позволило преодолеть это ограничение и обеспечить хороший локальный контроль метастатических очагов [5].

Большинство клинических исследований результатов лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг показывают отсутствие увеличения нейротоксичности комбинации радиохирургии и таргетной терапии.

Поскольку таргетные препараты проявляют радиосенсибилизирующие свойства, следует с осторожностью комбинировать эти препараты с радиотерапией. Неясно, когда таргетные препараты должны быть прекращены в случае проведения радиотерапии, чтобы в достаточной степени снизить их метаболическую активность. На основании особенностей фармакодинамики препаратов и их активных метаболитов сунитиниб следует прекратить, по крайней мере, за 23 дня до начала радиотерапии, а сорафениб за 10 суток до начала радиотерапии для достижения 97% экскреции до начала радиотерапии [31].

В исследовании D. Cochran et al. [18] сообщили о 61 пациенте с раком почки, получивших 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%.

Анализ безопасности и эффективности одновременного проведения таргетной терапии и радиохирургии проведен в исследовании M. Staehler [48]. 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 месяцев [18].

Роль бевацизумаба в профилактике и лечении постлучевой токсичности у пациентов с МГМ

Индукция ангиогенеза — один из наиболее важных механизмов, непосредственно влияющих на процесс метастазирования в головной мозг. Начальный этап метастазирования, включающий отделение клетки от первичной опухоли, инвазию и выход в кровеносное русло, происходит при непосредственном участии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor). На этапе фиксации в капиллярах головного мозга, экстравазации, роста и неоангиогенеза VEGF также играет одну из ключевых ролей [53].

Следовательно, применение ингибиторов неоангиогенеза может быть эффективным у пациентов с МГМ. История использования бевацизумаба в лечении пациентов с МГМ носит драматический характер. Единственный случай

кровоизлияния в метастатическом очаге головного мозга у больной гепатоцеллюлярной карциномой послужил основанием не только для исключения бевацизумаба из клинических исследований всех больных с МГМ, но и для запрещения его использования у этой категории пациентов в общеврачебной практике [23].

В конце 2009 г. В. Besse et al. [11] представили данные метаанализа 13 рандомизированных исследований II/III фазы, 2 открытых исследований безопасности и 2 проспективных исследований лечения пациентов с опухолями различных локализаций без МГМ.

Всего в 13 рандомизированных исследований были включены 8443 больных, из которых 4760 получали бевацизумаб. У 187 (2,2%) были выявлены МГМ: 91 (1,9%) — в группе бевацизумаба, 96 (2,6%) — в контрольной группе (без бевацизумаба). В группе бевацизумаба у 3 (3,3%) пациентов развились внутримозговые кровоизлияния 4-й степени. Полученные данные указывают на то, что риск кровоизлияния в ЦНС у пациентов, получавших бевацизумаб, не является непропорционально большим по сравнению с больными, не получавшими бевацизумаб. Результаты этого исследования позволили исключить наличие МГМ из списка противопоказаний к применению бевацизумаба.

Наряду с обычными, хорошо известными эффектами антиангиогенной терапии при лечении пациентов с МГМ очень важную роль может сыграть их способность уменьшать выход жидкости во внесосудистое пространство и таким образом уменьшать отек в головном мозге.

В исследовании Y. Wang [50] проведена оценка использования стереотаксической радиотерапии 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 режим введения бевацизумаба — 4 или 6 введений, каждые 2 недели в дозе 5 мг/кг. Лечение начинали в течение 2 недель после окончания стереотаксической радиотерапии. Выборка в исследовании составила всего 8 пациентов. У всех отмечена редукция опухолевого очага на 40–50% от первоначального объема. У семи из восьми пациентов отмечено улучшение функционального статуса и 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. В других исследованиях также показаны профилактические и лечебные эффекты бевацизумаба в случае развития перифокального отека и радионекроза [12, 19].

Такой подход представляется перспективным и безопасным для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, обширным симптоматическим отеком, и высоким риском развития радионекроза.

Заключение

Радиотерапия является стандартной лечебной опцией для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, позволяющая обеспечить хороший локальный контроль интракраниальных очагов.

В последние годы появляется все больше доказательств того, что некоторые лекарственные противоопухолевые препараты могут контролировать метастазы в головном мозге в отдельных клинических ситуациях [35].

Имеющееся минимальное количество данных, свидетельствующих 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.

Комбинация радиотерапии (радиохирургии и ОВГМ) и таргетной терапии показывает приемлемый уровень токсичности в определенных клинических ситуациях. Это активная область исследования должна показать, какие сочетания таргетной терапии и радиотерапии/радиохирургии обеспечивают лучшие показатели интракраниального контроля и общей выживаемости. Принципиально идентифицировать тех пациентов с точки зрения молекулярно-генетического и гистологического подтипа, функционального статуса, объема поражения в головном мозге и экстракраниальной распространенности болезни, которые могут получить максимальную эффективность от комбинации таргетной терапии и стереотаксической радиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 530–545.
2. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3(10). — С. 137–140.
3. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования // Злокачественные опухоли. — 2015. — Спецвыпуск 2-2015 (16). — № 4. — С. 58–65.

4. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Трунин Ю.Ю. 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.
5. Гусейнова Х., Лишчак Р., Шимонова Г., Новотны Й. и др. Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке гамма-нож (leksell gamma knife) и прогностические факторы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2013. — Т. 77. — № 6. — С. 4–13.
6. Канаев С.В., Гиршович М.М., Мельник Ю.С. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 2. — № 2. — С. 258–264.
7. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бычков М.Б., Бекяшев А.Х. и др. Gefitinib (Иресса) в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге. — 2013. — №3. — С. 63–65.
8. Смолин А.В., Конев А.В., Николаева С.Н., Сидоренко В. В. и др. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с метастазами в головной мозг: возможности таргетной терапии // Фарматека. — 2011. — № 7. — С. 58–66.
9. Anker Christopher J., Grossmann Kenneth F., Atkins Michael B., Suneja Gita et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 632–646.
10. Barnholtz-Sloan J. S., Sloan A. E., Davis F. G., Vigneau F. D. 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.
11. Besse Benjamin, Lasserre Susan F, Compton Peter, Huang Jane, 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.
12. Boothe Dustin, Young Robert, Yamada Yoshiya, Prager Alisa, et al., Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery // Neuro-oncology. — 2013. — Т. 15. — № 9. — С. 1257–1263.
13. Brown J. Martin, Carlson David J., Brenner David J., 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.
14. Carlson Julie A., Nooruddin Zohra, Rusthoven Chad, Elias Anthony, et al., Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema // Neuro-oncology. — 2014. — Т. 16. — № 7. — С. 1006–1009.
15. Carson Monica J., Doose Jonathan M., Melchior Benoit, Schmid Christoph D., et al., CNS immune privilege: hiding in plain sight // Immunological reviews. — 2006. — Т. 213. — С. 48–65.
16. Chang E. L., Selek U., Hassenbusch S. 3rd, Maor M. H., et al., Outcome variation among «radioresistant» brain metastases treated with stereotactic radiosurgery // Neurosurgery. — 2005. — Т. 56. — № 5. — С. 936-45; discussion 936-45.
17. Chargari Cyrus, Idrissi Hind Riahi, Pierga Jean-Yves, Bollet Marc A., et al., Preliminary results of whole brain radiotherapy with concurrent trastuzumab for treatment of brain metastases in breast cancer patients // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2011. — Т. 81. — № 3. — С. 631–636.
18. Cochran D. Clay, Chan Michael D., Akililu Mebea, Lovato James F., 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.
19. Deibert Christopher P., Ahluwalia Manmeet S., Sheehan Jason P., Link Michael J., et al., Bevacizumab for refractory adverse radiation effects after stereotactic radiosurgery // Journal of neuro-oncology. — 2013. — Т. 115. — № 2. — С. 217–223.
20. Dummer Reinhard, Goldinger Simone M., Turtzchi Christian P., Eggmann Nina B., 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.
21. Fife K. M., Colman M. H., Stevens G. N., Firth I. C., 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.
22. Gerber Naamit K., Yamada Yoshiya, Rimner Andreas, Shi Weiji, 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.
23. Gordon M. S., Margolin K., Talpaz M., Sledge G. W., JR, 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.
24. Gow Chien-Hung, Chien Chun-Ru, Chang Yih-Leong, Chiu Yueh-Hsia, 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.
25. Grimaldi Antonio M., Simeone Ester, Giannarelli Diana, Muto Paolo, et al., Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy // Oncoimmunology. — 2014. — Т. 3. — С. e28780.
26. Huang S. M., Bock J. M., Harari P. M., Epidermal Growth Factor Receptor Blockade with C225 Modulates Proliferation, Apoptosis, and Radiosensitivity in Squamous Cell Epidermal Growth Factor Receptor Blockade with C225 Modulates Proliferation, Apoptosis, and Radiosensitivity in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck // Cancer research. — 1999. — Т. 59. — № 8. — С. 1935–1940.

27. Jamal-Hanjani Mariam, Spicer James, 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. — T. 18. — № 4. — С. 938–944.
28. Johung Kimberly L., Yao Xiaopan, Li Fangyong, Yu James B., 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. — T. 19. — № 19. — С. 5523–5532.
29. Kawamoto T., Sato J. D., Le A, Polikoff J., 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. — T. 80. — № 5. — С. 1337–1341.
30. Kiess Ana P., Wolchok Jedd D., Barker Christopher A., Postow Michael A., 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. — T. 92. — № 2. — С. 368–375.
31. Kim AeRang, McCully Cindy, Cruz Rafael, Cole Diane E., et al., The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of sorafenib after intravenous administration in non-human primates // *Investigational new drugs*. — 2012. — T. 30. — № 2. — С. 524–528.
32. Lee Siow Ming, Lewanski Conrad R., Counsell Nicholas, Ottensmeier Christian, et al., Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2014. — T. 106. — № 7.
33. Lin Nancy U., Breast cancer brain metastases: new directions in systemic therapy // *Ecancermedicalscience*. — 2013. — T. 7. — С. 307.
34. Lin Nancy U., Freedman Rachel A., Ramakrishna Naren, Younger Jerry, et al., A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2009. — T. 74. — № 5. — С. 1391–1396.
35. Lin Xuling, DeAngelis Lisa M., Treatment of Brain Metastases // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2015. — T. 33. — № 30. — С. 3475–3484.
36. Lind Joline S. W., Lagerwaard Frank J., Smit Egbert F., Senan Suresh, 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. — T. 74. — № 5. — С. 1391–1396.
37. Lippitz Bodo, Lindquist Christer, Paddick Ian, Peterson David, et al., Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // *Cancer Treatment Reviews*. — 2014. — T. 40. — № 1. — С. 48–59.
38. Long Georgina V., Trefzer Uwe, Davies Michael A., Kefford Richard F., et al., Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) // *The Lancet Oncology*. — 2012. — T. 13. — № 11. — С. 1087–1095.
39. Ly David, Bagshaw Hilary P., Anker Christopher J., Tward Jonathan D., 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. — T. 123. — № 2. — С. 395–401.
40. Morris Zachary S., Harari Paul M., Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2014. — T. 32. — № 26. — С. 2886–2893.
41. Narayana Ashwatha, Mathew Maya, Tam Moses, Kannan Rajni, et al., Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. — 2013. — T. 113. — № 3. — С. 411–416.
42. Park Y. H., Park M. J., Ji S. H., Yi S. Y., et al., Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients // *British journal of cancer*. — 2009. — T. 100. — № 6. — С. 894–900.
43. Patel Kirtesh R., Chowdhary Mudit, Switchenko Jeffrey M., Kudchadkar Ragini, et al., BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis // *Melanoma research*. — 2016. — T. 26. — № 4. — С. 387–394.
44. Robins H. Ian, O'Neill Anne, Mehta Minesh, Grossman Stuart, 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. — T. 86. — № 5. — С. 809–810.
45. Rodel Franz, Frey Benjamin, Multhoff Gabriele, Gaipl Udo, Contribution of the immune system to bystander and non-targeted effects of ionizing radiation // *Cancer letters*. — 2015. — T. 356. — № 1. — С. 105–113.
46. Serizawa T., Yamamoto M., Sato Y., Higuchi Y., et al., Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study // *Journal of neurosurgery*. — 2010. — 113 Suppl. — С. 48–52.
47. Sheehan Jason P., Yen Chun-Po, Lee Cheng-Chia, Loeffler Jay S., Cranial stereotactic radiosurgery: current status of the initial paradigm shifter // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2014. — T. 32. — № 26. — С. 2836–2846.
48. Staehler Michael, Haseke Nicolas, Nuhn Philipp, Tullmann Cordula, et al., Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma // *BJU international*. — 2011. — T. 108. — № 5. — С. 673–678.
49. Stamell Emily F., Wolchok Jedd D., Gnjjatic Sacha, Lee Nancy Y., et al., The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2013. — T. 85. — № 2. — С. 293–295.
50. Wang Yang, Wang Enmin, Pan Li, Dai Jiazhong, 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. — T. 119. — № 2. — С. 369–376.

51. Welsh James W., Komaki Ritsuko, Amini Arya, Munsell Mark F., 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.
52. Yamamoto Masaaki, Kawabe Takuya, Sato Yasunori, Higuchi Yoshinori, et al., A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs \geq 5 tumors: clinical article // *Journal of neurosurgery*. — 2013. — Т. 118. — № 6. — С. 1258–1268.
53. Yano S., Shinohara H., Herbst R. S., Kuniyasu 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.
54. Yomo Shoji, Hayashi Motohiro, Cho Narisumi, 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.
55. Zeng Yin-Duo, Zhang Li, Liao Hai, Liang Ying, et al., Gefitinib Alone or with Concomitant Whole Brain Radiotherapy for Patients with Brain Metastasis from Non-small-cell Lung Cancer // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. — 2012. — Т. 13. — № 3. — С. 909–914.
56. Zhuang Hongqing, Yuan Zhiyong, Wang Jun, Zhao Lujun, et al., Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma // *Drug design, development and therapy*. — 2013. — Т. 7. — С. 1179–1186.

Поступила в редакцию 10.05.2017 г.

*S.M. Banov¹, A.V. Golanov¹, E.R. Vetlova¹,
A.N. Redkin²*

Radiotherapy and targeted therapy in patients with metastatic brain lesion: new treatment options

¹N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow
²N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh

Metastases in the brain are the most common malignant brain tumor. A multidisciplinary approach including radiotherapy, surgery and chemotherapy is used to treat patients with brain metastases depending on the prevalence of the tumor process and symptomatology. In recent years there was a steady trend of transition from conventional to conformal radiotherapy. A confirmation of this fact is the creation and clinical implementation of the principles of stereotactic radiotherapy (in the mode of radiosurgery or hypofractionation), which in fact changed the paradigm of local treatment of patients with metastases in the brain. On the other hand the evolution of drug treatment of malignant tumors led to the creation of a new direction - targeted therapy, which significantly changed the treatment of cancer patients. The combination of radiotherapy and targeted therapy contributed to further individualization of treatment, potentially eliminating the need for cytotoxic chemotherapy or whole brain irradiation. At present the effectiveness and safety of the combination of radiotherapy and targeted therapy are being studied, the results of which will determine the place and role of the treatment technique in treatment of patients with metastatic brain lesion. This review summarizes the available literature data of a combination of radiotherapy and targeted therapy in patients with metastatic brain lesion with an emphasis on survival, local control, distant metastasis and post-radiation complications.

Key words: brain metastases, radiotherapy, targeted therapy