

НАСХЛЕТАШВИЛИ Д. Р., ГОРБУНОВА В. А., БЕКЯШЕВ А. Х., ДЕМИДОВ Л. В., ХАРКЕВИЧ Г. Ю.,  
БАНОВ С. М., САМОЙЛЕНКО И. В., БАРЫШНИКОВ К. А., ОРЛОВА К. В., УТЯШЕВ И. А., ПЕТЕНКО Н. В.,  
МАРКИНА И. Г., МОСКВИНА Е. А., МЕДВЕДЕВ С. В.

NASKHLETASHVILI D.R., GORBUNOVA V.A., BEKYASHEV A. H., DEMIDOV L. V., KHARKEVICH G. YU.,  
BANOV S. M., SAMOYLENKO I. V., BARYSHNIKOV K. A., ORLOVA K.V., UTYASHEV I.A., PETENKO N.N.,  
MARKINA I.G., MOSKVIN A. E.A., MEDVEDEV S.V.

## Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение?

**Цитирование:** Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Бекашев А. Х., Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю. и др. Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение? // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 67–73.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–4s1–67–73

### Резюме

Лучевая терапия (ЛТ) на весь головной мозг является общепринятым стандартом при множественных (более 3-х очагов) метастазах в головном мозге. Но эффективность ЛТ различна в зависимости от нозологической формы опухолевого заболевания и биологических характеристик опухоли. Так, если при раке молочной железы эффективность (частота полных и частичных регрессий метастазов в головном мозге) ЛТ на весь головной мозг при церебральных метастазах достигает 60%, то при меланоме не превышает 10%. При проведении ЛТ на весь головной мозг (без противоопухолевой лекарственной терапии) медиана выживаемости колеблется от 1,5–3,0 месяцев при меланоме до 4,0–6,5 месяцев при раке легкого и раке молочной железы. Большинство летальных исходов (до 70–80%) у пациентов с церебральными метастазами связано с системным прогрессированием опухолевого процесса. Следует также учитывать риск когнитивных нарушений при ЛТ на весь головной мозг, который увеличивается у пациентов с более длительной выживаемостью (1 год и более), с относительно хорошим прогнозом. Многие пациенты, получающие таргетную терапию, живут более одного года. В связи с этим остается открытым вопрос о последовательности использования противоопухолевой лекарственной терапии и ЛТ на весь головной мозг у групп больных с относительно хорошим прогнозом, получающих таргетную терапию. Эффективность таргетной терапии при метастатическом поражении головного мозга по литературным данным, а также по результатам собственных исследований, достигает: 50–66% при HER2-позитивном раке молочной железы с медианой выживаемости больных до 17,5 месяцев, 30–44,5% при меланоме с мутацией V600E BRAF с медианой выживаемости больных до 8,0 месяцев, 76–87% при аденокарциноме легкого с мутациями EGFR с медианой выживаемости больных до 18–22 мес., 55–69% при аденокарциноме легкого с транслокацией ALK с медианой выживаемости от 15 мес. до 49,5 мес. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии в качестве первой линии лечения как одну из возможных опций в лечении больных с множественным метастатическим поражением головного мозга. Необходимы дальнейшие исследования по изучению таргетной терапии у пациентов с церебральными метастазами.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатическое поражение головного мозга, таргетная терапия, лучевая терапия

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Насхлеташвили Давид Романович** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: nas-david@yandex.ru

**Горбунова Вера Андреевна** – заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Бекашев Али Хасьянович** – заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: abekyashev@gmail.com

**Демидов Лев Вадимович** – заведующий отделением биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: demidov.lev@gmail.com

**Харкевич Галина Юрьевна** (Kharkevich Galina Yurievna) – ведущий научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: gkharkevich@mail.ru

**Банов Сергей Михайлович** – ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва, e-mail: smbanov@gmail.com

**Самойленко Игорь Вячеславович** – старший научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

**Барышников Кирилл Анатольевич** – старший научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: kirill.baryshnikov@gmail.com

**Орлова Кристина Вячеславовна** – научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: krisman03@gmail.com

**Утяшев Игорь Аглымович** – научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: dr.utyashev@gmail.com

**Петенко Наталья Николаевна** – врач-онколог отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: n.petenko@gmail.com

**Маркина Ирина Геннадьевна** – врач-онколог отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: irina160771@yandex.ru

**Москвина Екатерина Анатольевна** – научный сотрудник отделение нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: k.moskvina@mail.ru

**Медведев Сергей Васильевич** – Старший научный сотрудник отдел радиационной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: oncologrgmu@yandex.ru

Рак легкого, рак молочной железы и меланома относятся к ведущим онкологическим заболеваниям в отношении частоты метастатического поражения головного мозга. В структуре метастатического поражения головного мозга первое место занимает рак легкого (48%), далее следуют рак молочной железы (15%), меланома (9%). Отмечается рост заболеваемости метастатическими опухолями головного мозга. При этом увеличение частоты клинически проявляемых метастазов связано как с совершенствованием диагностики, внедрением в клиническую практику рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с увеличением продолжительности ремиссий и жизни больных при использовании более эффективных современных программ лечения (1, 2).

Лучевая терапия (ЛТ) на весь головной мозг является общепринятым стандартом в лечении множественных (более 3-х очагов) метастазах в головном мозге. Но эффективность ЛТ различна в зависимости от нозологической формы опухолевого заболевания и биологических характеристик опухоли. Так, если при раке молочной железы эффективность (частота полных и частичных регрессий метастазов в головном мозге) ЛТ на весь головной мозг при церебральных метастазах достигает 60%, то при меланоме не превышает 10%. При проведении ЛТ на весь головной мозг (без противоопухолевой лекарственной терапии) медиана выживаемости колеблется от 1,5–3,0 месяцев при меланоме до 4,0–6,5 месяцев при раке легкого и раке молочной железы. Большинство летальных исходов (до 70–80%) у пациентов с церебральными метастазами связано с системным прогрессированием опухолевого процесса (3, 4, 5, 6). Следует также учитывать риск когнитивных нарушений при ЛТ на весь головной мозг, который увеличивается у пациентов с более длительной выживаемостью (1 год и более), с относительно хорошим прогнозом. Многие пациенты, получающие таргетную терапию, живут более одного года. В связи с этим остается открытым вопрос о последовательности использования противоопухолевой лекарственной терапии и ЛТ на весь головной мозг у групп больных с относительно хорошим прогнозом, получающих таргетную терапию. В последние годы произошли существенные изменения в тактике лечения опухолевых заболеваний благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов, которые показали высокую эффективность в системном контроле опухо-

левого процесса. Так, при немелкоклеточном раке легкого применяются ингибиторы EGFR и ALK, при раке молочной железы – ингибиторы HER2, при меланоме – ингибиторы BRAF и MEK. Однако, при этом остаются не до конца решенными вопросы об эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в лечении метастатического опухолевого процесса в головном мозге. Это связано с относительно небольшим количеством исследований с таргетными препаратами, в которые включаются пациенты с церебральными метастазами.

#### ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Рак легкого занимает первое место среди злокачественных опухолей в структуре метастатического поражения головного мозга. Мелкоклеточный рак легкого составляет относительно небольшую группу больных (15–20%) раком легкого. У больных мелкоклеточным раком легкого частота развития метастазов в головном мозге достигает 10% при установлении диагноза заболевания, и риск опухолевого поражения головного мозга увеличивается до 80% в течение первых двух лет болезни. Основными методами лечения больных МРЛ с метастазами в головном мозге являются лучевая терапия и химиотерапия. Пациенты немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – это гетерогенная группа больных. У 25–40% больных НМРЛ в процессе лечения выявляются метастазы в головном мозге (7). У 10% людей белой расы и у 30–50% азиатов при аденокарциноме легкого выявляются драйверные мутации гена EGFR (8). В 90% случаев – это мутации 19-го и 21-го экзонов гена EGFR (9). У больных аденокарциномой легкого с мутациями EGFR выше продолжительность жизни и частота метастатического поражения головного мозга. Чаще всего, метастазы в головном мозге множественные и имеют малые размеры, с минимальным перифокальным отеком. У пациентов с мутациями EGFR, получающих таргетную терапию, лучше показатели общей выживаемости в сравнении с пациентами раком легкого без мутаций (10). В настоящее время в клинической практике используются препараты эрлотиниб и gefitinиб, которые показали высокую эффективность в лечении метастазов рака легкого в головном мозге (11). Так, во II фазе исследования препарата gefitinиб в Японии была проведена оценка эффективности

лечения у 41 пациента (12). Объективный эффект в головном мозге был достигнут у 87,5% больных, с медианой времени до прогрессирования 14,5 мес. (95% CI, 10,2–18,3 мес.) и медианой выживаемости 21,9 мес. (95% CI, 18,5–30,1 мес.). В другом исследовании, эффект gefитиниба и эрлотиниба был оценен у 31 пациента НМРЛ с синхронными (выявлены при установлении диагноза рака легкого) бессимптомными метастазами в головном мозге. Контроль опухолевого роста в головном мозге (стабилизации длительностью более 6 месяцев + частичные и полные регрессии) составил 96,9%, медиана времени до прогрессирования болезни – 7,1 мес., а медиана общей выживаемости – 18,8 мес. (13).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведено исследование по оценке эффективности таргетной терапии у больных НМРЛ с церебральными метастазами (14, 15). 45 больным НМРЛ с метастатическим поражением головного мозга проводилась таргетная терапия эрлотинибом или gefитинибом. У 25 больных (группа А) были выявлены драйверные мутации гена EGFR, у 20 пациентов (группа В) не было мутаций гена EGFR в опухоли. В группе А в 3 случаях (12,0%) достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге, в 16 случаях (64,0%) – частичная регрессия. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 17,0 месяцев. В группе В не было отмечено объективных ответов. Медиана времени до прогрессирования болезни в группе В составила 2 мес., а медиана общей выживаемости 4 мес. Различия в эффекте лечения, медиане времени до прогрессирования и общей выживаемости между группами А и В статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, было показано, что только наличие драйверных мутаций EGFR в опухоли позволяет достоверно увеличить эффективность лечения и выживаемость больных НМРЛ с церебральными метастазами при использовании ингибиторов EGFR.

Ингибитор EGFR второго поколения афатиниб также изучался у больных НМРЛ с мутациями EGFR и с метастазами в головном мозге. Эффект лечения церебральных метастазов был оценен у 35 пациентов. Все они ранее получали gefитиниб или эрлотиниб. Объективный ответ был зарегистрирован у 35% больных, с медианой времени до прогрессирования болезни 3,7 мес. (16).

В последние годы появились ингибиторы EGFR третьего поколения – осимертиниб (AZD-9291), роцилетиниб (CO-1686), ASP-8273, HM-61713 (17–20). Предварительные результаты исследований по I/II фазам указывают на эффективность этих лекарственных препаратов при опухолевом поражении центральной нервной системы (ЦНС). Предклинические исследования показывают, что новый ингибитор EGFR AZD-3759 не является субстратом для эффлюкс-системы и значительно лучше проникает через гематоэнцефалический барьер (21). Транслокация гена ALK выявляется у 3–7% больных аденокарциномой легкого (22). Первый ингибитор ALK кризотиниб в низкой концентрации проникает через гематоэнцефалический барьер. Тем не менее, он показал свою эффективность в лечении метастазов в головном мозге по данным исследований PROFILE1005 и PROFILE1007. Из 275 больных с церебральными метастазами, включенных в эти исследования, 166 ранее уже получали лечение по поводу метастатического поражения головного мозга. Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 7 мес. у ранее нелеченых больных и 13,2 мес. у больных, ранее уже получавших лечение по поводу метастатического поражения головного мозга (23). При дальнейшем анализе было показано, что больные, которые не прерывали лечение кризотинибом в связи с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге и получили дополнительно локальное лечение, жили значительно дольше

пациентов, прервавших лечение кризотинибом. В другом исследовании, в которое были включены 90 пациентов ALK-позитивным НМРЛ с метастазами в головном мозге, больные получали в первой линии лечения кризотиниб (84 пациента), а в дальнейшем, при прогрессировании болезни, 41 пациент получил терапию ALK-ингибиторами второго поколения (серитиниб – 21, бригатиниб – 16, алектиниб – 2, X-396–2). 84 из 90 больных получили при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге лучевую терапию. Медиана общей выживаемости больных составила 49,5 мес. (24).

Агрессивная биология опухоли, низкий уровень концентрации кризотиниба в ЦНС являются одними из причин для поиска более эффективных новых препаратов (25). Серитиниб и алектиниб являются ингибиторами ALK второго поколения и могут применяться для преодоления лекарственной устойчивости к кризотинибу (26, 27). Так, при лечении серитинибом 14 пациентов с церебральными метастазами у 7 пациентов была достигнута регрессия опухоли и у трех пациентов стабилизация болезни (28). В отличие от кризотиниба и серитиниба алектиниб не является субстратом для эффлюкс-системы, что существенно увеличивает его концентрацию в ЦНС (29). В исследовании I/II фазы алектиниб изучался у больных (21 пациент с бессимптомными метастазами в головном мозге), прогрессирующих на фоне терапии кризотинибом (30). У 11 пациентов (52,4%) достигнут объективный эффект в головном мозге (шесть полных регрессий, пять частичных регрессий). Бригатиниб – это еще один ALK ингибитор, который показал эффективность в лечении церебральных метастазов в фазе I / II клинических испытаний (31). У 13 пациентов были измеряемые метастазы в головном мозге. У девяти больных (69%) было достигнуто регрессии церебральных метастазов, включая четыре полные регрессии (32). Медиана времени до прогрессирования метастазов в головном мозге составила 97 недель. В настоящее время проходит II фаза клинических испытаний этого препарата с включением в исследование пациентов с метастазами в головном мозге (32).

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Рак молочной железы является второй ведущей причиной метастатического поражения головного мозга. Риск опухолевого поражения головного мозга зависит от подтипа рака молочной железы. У пациентов с тройным негативным подтипом рака молочной железы, как правило, церебральные метастазы выявляются раньше, часто сочетаются с одновременным прогрессированием болезни экстракраниально (33, 34). У пациентов с гиперэкспрессией HER2, которые получают таргетную терапию трастузумабом, клиника метастатического поражения ЦНС появляется сравнительно позже в процессе болезни, и часто сочетается с стабильным течением болезни экстракраниально. Приблизительно у 30–55% пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы выявляются метастазы в головном мозге (35, 36). Такая высокая частота опухолевого поражения головного мозга при этом подтипе рака молочной железы обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, анти-HER2-препараты, такие как трастузумаб, являются эффективными в контроле системного опухолевого процесса, увеличивают продолжительность жизни пациентов, а также, возможно, воздействуют на бессимптомные метастазы в головном мозге, оттягивая появление клинических симптомов на более поздний период. Во-вторых, моноклональные антитела, в том числе, трастузумаб, плохо проникают в ЦНС, особенно в случае неповрежденного гематоэнцефалического барьера, что при-

водит к появлению новых метастазов в головном мозге без прогрессирования заболевания экстракраниально (37). При отсутствии метастатического поражения головного мозга концентрация трастузумаба в ЦНС намного ниже по сравнению с концентрацией в плазме крови (38). Однако у больных с метастазами в головном мозге, исследования с использованием меченого радионуклидами трастузумаба показали увеличение его биодоступности в ЦНС (39, 40). В нескольких ретроспективных исследованиях показано улучшение отдаленных результатов при использовании трастузумаба после лучевой терапии на область головного мозга (41). В одном из таких ретроспективных исследований, медиана общей выживаемости пациентов с HER2-позитивным РМЖ и метастазами в мозге была 21 месяц, в случае использования на первом этапе лечения лучевой терапии, а в последующем трастузумаба, по сравнению с 9 месяцами при сочетании лучевой терапии с последующей химиотерапией (41). Две трети больных с метастазами в мозге погибают от прогрессирования системного опухолевого процесса, и более эффективный контроль первичного рака и экстракраниальных метастазов может также быть причиной увеличения выживаемости при использовании трастузумаба. Таким образом, для пациентов с изолированным прогрессированием болезни в ЦНС, возможно продолжение терапии моноклональными антителами, в сочетании с локальным лечением опухолевого процесса в головном мозге, пока сохраняется контроль экстракраниального опухолевого процесса. Двойной ингибитор HER1 и HER2 лапатиниб в сочетании с капецитабином одобрен для лечения больных с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, у которых отмечено прогрессирование болезни на фоне терапии трастузумабом (42). Лапатиниб является малой молекулой, но его биодоступность в ЦНС ограничена белками резистентности рака молочной железы и Р-гликопротеинами эффлюкс-системы (43). У больных с гиперэкспрессией HER2 в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима капецитабин + лапатиниб (44). В исследование LANDSCAPE было включено 45 больных (45). Объективный эффект (полные и частичные регрессии) в головном мозге был достигнут у 66% пациентов (у 21 больного – >80% уменьшение размеров метастазов в мозге). Объективный эффект в экстракраниальных метастазах составил 44%. На втором этапе лечения, при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге, проводилась лучевая терапия. Проведение лучевой терапии было отложено в среднем на 8,7 мес. Медиана общей выживаемости составила 17 мес. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина комбинированный режим лечения капецитабин + лапатиниб также изучался у больных с гиперэкспрессией HER2 и с метастатическим поражением головного мозга (46, 47). Эффект лечения был оценен у 20 больных. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. У 13 больных из 20 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 3 случаях (15,0%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 7 случаях (35,0%) – частичная регрессия, в 8 случаях (40,0%) – стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 13 больных из 20) зарегистрировано 5 частичных регрессий (38,5%) и 6 стабилизаций (46,2%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 8 месяцев. При прогрессировании болезни больным проводилась лучевая терапия. Медиана общей выживаемости составила 17,5 месяцев. В настоящее время в мире проводятся рандомизированные исследования с целью оценки эффективности лучевой терапии и радиохирургии в сочетании с лапатинибом в лечении

больных с метастазами HER2-позитивного РМЖ в головном мозге (NCT01622868).

В последние годы в практику вошли новые препараты для лечения HER2-позитивного рака молочной железы: пертузумаб и трастузумаб эмтанзин (Т-DM1). В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности этих таргетных препаратов у больных РМЖ с церебральными метастазами (48, 49). Так, в одной из последних публикаций на конгрессе ASCO 2016 года были представлены предварительные результаты исследования Т-DM1 у больных HER2-позитивным раком молочной железы с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге, получавших ранее локальное лечение (лучевую терапию), различные схемы химиотерапии, таргетную терапию. В 30% случаев (у 3 из 10 больных) была достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге (49).

### ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Таргетные препараты эффективны в лечении метастатической меланомы. Чаще всего у больных меланомой выявляются мутации BRAF, SKYT и NRAS (50). Наличие этих мутаций увеличивает риск метастатического поражения ЦНС у больных диссеминированной меланомой. В исследовании 2012 года было отмечено повышение частоты метастазов меланомы в головном мозге у больных с мутациями BRAF и SKYT (24% и 23%, соответственно), по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12%) (51). Мутация BRAF выявляется примерно у 50% больных метастатической меланомой кожи и играет важную роль в пути MAPK (RAS-RAF-MEK ERK). Дабрафениб и Вермурафениб – препараты, эффективные в лечении больных метастатической меланомой с мутациями BRAF V600E или V600K. В I фазе исследования препарата дабрафениб у 8 из 10 пациентов с бессимптомными метастазами в головном мозге был отмечен объективный эффект (4 полные регрессии и 4 частичных регрессии) (52). Это первоначальное наблюдение в дальнейшем реализовалось в мультицентровое исследование II фазы по изучению дабрафениба среди 172 больных с бессимптомным метастатическим поражением головного мозга и с наличием мутаций BRAF V600E или BRAF V600K в опухоли (BREAK MB) (53). Группа А состояла из 89 пациентов, которые никогда не получали какого-либо локального лечения, а группу В составили 83 больных с ранее проведенной лучевой терапией по поводу метастатического поражения головного мозга. В группах А и В у пациентов с мутацией BRAF V600E была достигнута регрессия метастазов в головном мозге у 39% и 31% больных, соответственно. Медиана времени до прогрессирования в группах А и В составила 16,1 и 16,6 недель, соответственно, а медиана выживаемости – 33,1 и 31,4 недели, соответственно. У пациентов с мутацией BRAF V600K эффект лечения метастазов в головном мозге оказался ниже, 7% (у 1 из 15 пациентов) и 22% (у 4 из 18 пациентов) в группах А и В, соответственно. Таким образом, это исследование показало, что дабрафениб эффективен у больных с BRAF-мутированной меланомой с церебральными метастазами, в особенности у пациентов с BRAF V600E мутацией. Токсичность лечения оказалась приемлимой. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина эффект таргетной терапии дабрафенибом оценен у 4 больных BRAF-мутированной меланомой с метастатическим поражением головного мозга. У 3 пациентов достигнута частичная регрессия в головном мозге, у 1 пациента – стабилизация болезни. У 3 пациентов длительность ремиссии составила 4 мес., у одного пациента – 7 мес. У 3 больных из 4 определялись также метастазы в других

органах. При оценке эффекта в экстрацеребральных очагах зарегистрирована 1 полная регрессия, 1 частичная регрессия и 1 стабилизация. Исследование в настоящее время продолжается.

Пока в литературе нет данных об эффективности комбинированной таргетной терапии с включением ингибитора BRAF дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба у больных BRAF-мутированной меланомой с метастатическим поражением головного мозга, хотя эта схема лечения показала высокую эффективность и зарегистрирована для лечения больных диссеминированной меланомой с мутацией BRAF.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводится исследование по изучению комбинированной таргетной терапии с включением ингибитора BRAF дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба у больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Эффект лечения оценен у 11 пациентов с церебральными метастазами меланомы. У всех 11 больных (100%) выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 4 случаях (36,3%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге, в 3 (27,3%) случаях – стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах зарегистрировано 6 частичных регрессий (54,5%) и 3 стабилизации (27,3%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 5,0 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 8,0 месяцев.

Другой ингибитор BRAF вемурафениб изучался в одном из исследований у 24 ранее нелеченых пациентов с метастазами меланомы в головном мозге и с наличием мутации BRAF V600 (54). При оценке эффекта у 7 из 19 пациентов с измеряемыми церебральными метастазами отмечена регрессия опухоли более чем на 30% и у трех была достигнута частичная регрессия. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,9 и 5,3 месяца, соответственно. Первые результаты исследования по II фазе по оценке эффективности вемурафениба у 146 пациентов диссеминированной меланомой с мутацией V600 BRAF и с метастазами в головном мозге были представлены в 2013 году (55). Группа 1 состояла из 90 пациентов с впервые выявленными метастазами меланомы в головном мозге, а в группу 2 были включены 56 пациентов с церебральными метастазами меланомы, у которых было отмечено прогрессирование после предшествующей локальной терапии. В обеих группах был достигнут примерно одинаковый эффект в головном мозге, 18% и 20%, соответственно. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,7 и 6,5 мес. в группе 1, и 4,0 и 6,4 мес. в группе 2, соответственно.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина также проводится исследование по изучению ингибитора BRAF вемурафениба у больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Эффект лечения оценен у 18 пациентов с церебральными метастазами меланомы. У всех 18 больных (100%) выявлялись также метастазы в других органах. В 1 случае (5,6%) достигнута полная регрессия в головном мозге, у 7 больных (38,9%) достигнута частичная регрессия в головном мозге, у 9 (50,0%) – стабилизация болезни. При оценке эффекта лечения метастазов в других органах зарегистрировано 12 частичных регрессий (66,6%) и 6 стабилизаций (33,4%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 6,0 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 8,0 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетная терапия улучшила выживаемость пациентов НМРЛ, раком молочной железы и меланомой с драйверными мутациями. У пациентов с метастазами в головном мозге таргетные препараты позволяют не только контролировать системный опухолевый процесс, но и достичь эффекта в лечении церебральных метастазов. Эффективность таргетной терапии при метастатическом поражении головного мозга по литературным данным, а также по результатам собственных исследований, достигает: 50–66% при HER2-позитивном раке молочной железы с медианой выживаемости больных до 17,5 месяцев, 30–44,5% при меланоме с мутацией V600E BRAF с медианой выживаемости больных до 8,0 месяцев, 76–87% при аденокарциноме легкого с мутациями EGFR с медианой выживаемости больных до 18–22 мес., 55–69% при аденокарциноме легкого с транслокацией ALK с медианой выживаемости от 15 мес. до 49,5 мес. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии в качестве первой линии лечения как одну из возможных опций в лечении больных с множественным метастатическим поражением головного мозга. Новые таргетные препараты также показали обнадеживающие результаты в лечении метастазов в головном мозге, несмотря на наличие гематоэнцефалического барьера и эфлюкс-системы. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии и механизмов метастатического поражения головного мозга, работы гематоэнцефалического барьера, проникновения противоопухолевых препаратов в ЦНС. В будущем, с появлением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все более возрастающую роль в лечении церебральных метастазов (56, 57).

## ЛИТЕРАТУРА

- Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–2705.
- Tabouret E, Chinot O, Metellus P, et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 2012; 32: 4655–4662.
- Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 487–496.
- Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1295–1304.
- Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD003869.
- Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644–3650.
- D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014; 6: 101–114.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 339–346.

9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129–2139.
10. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro Oncol.* 2010; 12: 1193–1199.
11. Tan CS, Cho BC, Soo RA. Next-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor – mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2016; 93: 59–68.
12. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2013; 82: 282–287.
13. Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer.* 2009; 65: 351–354.
14. Naskhletashvili D. R., Gorbounova V. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) erlotinib and gefitinib in the treatment of patients with brain metastases (BM) from non-small cell lung cancer (NSCLC). 37th ESMO Congress, Austria, Vienna, 28 September – 02 October 2012, abstract 1330.
1. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Бычков М. Б., Бекяшев А. Х., Карахан В. Б., Алешин В. А., Белов Д. М., Москвина Е. А. Gefitinib («Иресса») в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге. *Опухоли головы и шеи*, № 3, 2012 год, стр. 63–65.
2. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, et al. Efficacy of their reversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 156–163.
3. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4: 1046–1061.
4. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1700–1709.
5. Sakagami H, Konagai S, Yamamoto H, et al. ASP8273, a novel mutantselective irreversible EGFR inhibitor, inhibits growth of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells with EGFR activating and T790M resistance mutations. *Cancer Res.* 2014; 74 (suppl; abstr 1728).
6. Lee KO, Cha MY, Kim M, et al. Discovery of HM61713 as an orally available and mutant EGFR selective inhibitor. *Cancer Res.* 2014; 74 (suppl; abstr LB-100).
7. Zeng Q, Wang J, Cheng Z, et al. Discovery and evaluation of clinical candidate AZD3759, a potent, oral active, central nervous system-penetrant, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Med Chem.* 2015; 58: 8200–8215.
8. Bohn JP, Pall G, Stockhammer G, et al. Targeted therapies for the treatment of brain metastases in solid tumors. *Target Oncol.* Epub 2016 Jan 29.
9. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALKs-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1881–1888.
10. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 123–129.
11. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011; 29: e443–e445.
12. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *New Engl J Med.* 2014; 370: 1189–1197.
13. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 590–598.
14. Shaw A, Mehra R, Tan DSW, et al. BM-32 Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial. *Neuro Oncol.* 2014; 16: v39.
15. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 74: 1023–1028.
16. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, 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): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1119–1128.
17. Camidge DR, Bazhenova L, Salgia R, et al. Safety and efficacy of brigatinib (AP26113) in advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2015; 33 (suppl; abstr 8062).
18. Kerstein D, Gettinger S, Gold K, et al. LBA4: evaluation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor brigatinib [AP26113] in patients with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases. *Ann Oncol.* 2015; 26: i60–i61.
19. Dawood S, Lei X, Litton JK, et al. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer.* 2012; 118: 4652–4659.
20. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcome in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008; 113: 2638–2645.
21. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from regist HER. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 4834–4843.
22. Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, et al. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1526–1533.

23. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013; 14: 244–248.
24. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, et al. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast.* 2006; 15: 219–225.
25. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87: 586–592.
26. Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013; 54: 1869–1875.
27. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol.* 2007; 85: 311–317.
28. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630–1639.
29. Polli JW, Olson KL, Chism JP, et al. An unexpected synergist role of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the central nervous system penetration of the tyrosine kinase inhibitor lapatinib (N-3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl-6-[5-[(2-(methylsulfonyl)ethyl)aminomethyl]-2-furyl]-4-quinazolinamine; GW572016). *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 439–442.
30. NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 1452–1459.
31. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 64–71.
32. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Москвина Е. А., Бекашев А. Х., Карахан В. Б., Михина З. П., Медведев С. В. Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. *Российское общество клинической онкологии, официальная газета общества, 2015 год, № 1, стр. 10–11.*
47. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Москвина Е. А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/неи и с метастатическим поражением головного мозга. *Вопросы онкологии, № 3, 2013 год, том 59, стр. 347–351.*
48. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 724–734.
49. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015; 32: 729–737.
50. Long GV, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013; 33: 393–398.
51. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer.* 2012; 118: 4014–4023.
52. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012; 379: 1893–1901.
53. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1087–1095.
54. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 611–621.
55. Kefford R, Malo M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open label, single arm, phase 2, multicenter study. Paper presented at: 2013 Society for Melanoma Research Congress; November 2013; Philadelphia, PA.
56. Berghoff AS, Preusser M. The future of targeted therapies for brain metastases. *Future Oncol.* 2015; 11: 2315–2327.
57. Vyshak A, Venur, MD, and Manmeet S. Ahluwalia. Targeted Therapy in Brain Metastases: Ready for Primetime? 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK, e123-e130.