

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАНГИОГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСЕ СО СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Вошедский В.И.¹, Дженкова Е.А.¹, Сакун П.Г.¹, Гусарева М.А.¹, Енгибарян М.А.¹, Збраилова Е.С.¹, Власов С.Г.¹, Командиров М.А.¹, Култышева Ю.А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: vvoshed@mail.ru

Рак легкого в Российской Федерации занимает третье место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (9,4%). У пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в 30-64% развиваются метастазы в головной мозг. Лучевая терапия является основным методом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга (МПГМ). Применение бевацизумаба у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ продемонстрировало обнадеживающую эффективность и приемлемый профиль безопасности для противоопухолевой лекарственной терапии, которая включала бевацизумаб в качестве первой линии терапии при бессимптомных и нелеченых метастазах в мозг. В исследование включено 30 пациентов с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого, которым была проведена лучевая терапия в отделении радиотерапии. Пациенты были разделены на 3 группы по методике проводимой терапии: 1-я группа – облучение всего головного мозга (ОВГМ); 2-я группа – стереотаксическая радиохirurgия; 3-я группа – стереотаксическая радиохirurgия с предварительным введением бевацизумаба. В 1-й группе, с тотальным облучением головного мозга, частичный ответ наблюдался у 3 пациентов (30%), стабилизация отмечена в 7 случаях (70%). Случаев прогрессирования в 1-й группе не отмечалось. Во 2-й группе пациентов, с проведенной радиохirurgией, положительный эффект в виде частичного ответа и стабилизации наблюдался у 7 пациентов (70%). В 3 случаях (30%) отмечалось прогрессирование метастатического поражения головного мозга в виде появления новых очагов. В 3-й группе положительный эффект достигнут в 90% случаев, однако имелся 1 случай (10%) прогрессирования в виде появления новых метастатических очагов в головном мозге. Комплексное применение антиангиогенных препаратов с лучевыми методами лечения метастатического поражения головного мозга немелкоклеточным раком легкого продемонстрировало их высокую эффективность, в первую очередь, за счет снижения вероятности появления новых метастатических очагов по сравнению со стереотаксической лучевой терапией в самостоятельном варианте.

Ключевые слова: радиохirurgия, метастатическое поражение головного мозга, радиотерапия, комплексное лечение, рак легкого, бевацизумаб.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF ANTIANGIOGENIC DRUGS IN A COMPLEX WITH STEREOTAXIC RADIOSURGERY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN INJURY WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Voshedskiy V.I.¹, Dzhenkova E.A.¹, Sakun P.G.¹, Gusareva M.A.¹, Engibaryan M.A.¹, Zbrailova E.S.¹, Vlasov S.G.¹, Komandirov M.A.¹, Kultyisheva Yu.A.¹

¹National Medical Research Oncology Center, Rostov-on-Don, e-mail: vvoshed@mail.ru

Lung cancer in the Russian Federation ranks third in the overall structure of the incidence of malignant neoplasms (9.4%). In patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), 30-64% of patients develop brain metastases. Radiation therapy is the main method of treatment for patients with metastatic brain damage (BMD). The use of bevacizumab in patients with non-squamous cell NSCLC has demonstrated an encouraging efficacy and an acceptable safety profile for anticancer drug therapy, which included bevacizumab as first-line therapy for asymptomatic and untreated brain metastases. The study included 30 patients with metastatic lesions of the brain with non-small cell lung cancer who received radiation therapy in the radiotherapy department, divided into 3 groups according to the method of therapy: group 1 - whole brain irradiation (WBC); 2nd group - stereotactic radiosurgery; Group 3 - stereotactic radiosurgery with preliminary administration of bevacizumab. In the 1st group with total brain irradiation, a partial response was observed in 3 patients (30%), stabilization was noted in 7 cases (70%). There were no cases of progression in the 1st group. In the 2nd group of patients with performed radiosurgery, a positive effect in the form of a partial response and stabilization was observed in 7 patients (70%). In 3 cases (30%), there was a progression of metastatic brain lesions in the form of the appearance of new foci. In-group 3, a positive effect was achieved in 90% of cases, but there was 1 case (10%) of progression in the form of the appearance of new metastatic

foci in the brain. The combined use of antiangiogenic drugs with radiation methods for treating metastatic brain lesions by non-small cell lung cancer has demonstrated high efficiency, primarily due to a decrease in the likelihood of the appearance of new metastatic foci in comparison with stereotactic radiation therapy in an independent version.

Keywords: radiosurgery, metastatic brain lesion, radiotherapy, multiple treatment, lung cancer, bevacizumab.

Рак легкого в Российской Федерации занимает третье место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (9,4%) и первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения (16,3%) [1].

У пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в 30-64% случаев развиваются метастазы в головной мозг, что сопровождается плохим прогнозом [2]. В то время как выживаемость людей с общим метастатическим НМРЛ составляет примерно 12 месяцев, выживаемость пациентов с метастазами в мозг, даже при условии проведения паллиативной терапии, колеблется от 2,4 до 4,8 месяца [3].

Лучевая терапия является, наряду с хирургическим лечением, основным методом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга (МППМ) [4]. Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – эффективный метод лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Три десятилетия все более объемных научных исследований показали, что SRS улучшает результаты лечения и обладает меньшей токсичностью по сравнению с облучением всего головного мозга [5].

Традиционная цитотоксическая химиотерапия имеет ограниченную роль в лечении метастазов в головной мозг из-за присутствия гематоэнцефалического барьера и связана с низкими показателями ответа [6]. С появлением таргетной терапии и иммунотерапии роль медикаментозной терапии возрождается. Таргетные методы лечения в основном оценивались у подгрупп пациентов с раком легких, раком груди и меланомой. Использование ингибиторов тирозинкиназы (TKI) первого поколения, которые действуют на метастазы EGFR-мутантного NSCLC в головной мозг, таких как эрлотиниб и gefитиниб, связано с частотой ответа 50–80% и общей выживаемостью 12–24 месяцев [7].

Отек мозга является характерным признаком метастатических опухолей головного мозга и часто способствует неврологической дисфункции и ухудшению качества жизни. Отек мозга при метастазах в головной мозг является результатом утечки плазмы в паренхиму через дисфункциональные церебральные капилляры и может быть вызван многими факторами, включая секрецию факторов роста эндотелия (VEGF), воспалительные цитокины, разрушение части гематоэнцефалического барьера или даже секреторные подтипы определенных опухолей [8; 9].

Бевацизумаб - гуманизированное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). На сегодня в мире препарат одобрен в качестве терапии первой линии

для лечения метастатического неплоскоклеточного НМРЛ в ряде стран [10]. Клинические испытания бевацизумаба у пациентов с рецидивирующей мультиформной глиобластомой показали высокую частоту ответа на терапию [11]. В исследованиях BRAIN и EOLE, в которых изучалось применение бевацизумаба у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, продемонстрирована обнадеживающая эффективность и приемлемый профиль безопасности для противоопухолевой лекарственной терапии, которая включала бевацизумаб в качестве первой линии терапии при бессимптомных и нелеченых метастазах в мозг [12; 13]. Эти результаты свидетельствуют о том, что бевацизумаб может быть полезен пациентам с НМРЛ с метастазами в головной мозг.

Исследование Xiangying M. было направлено на исследование терапевтических и побочных эффектах бевацизумаба у пациентов с тяжелым отеком мозга в большой популяции, по результатам которого было установлено, что бевацизумаб является эффективным средством лечения отека мозга, которое относительно безопасно у пациентов с опухолью головного мозга. Ответ при лечении пациентов с рефрактерным перитуморальным отеком бевацизумабом составил 84,74% [14].

Цель исследования: оценить непосредственные эффекты комбинированного применения бевацизумаба и стереотаксической радиохирургии в терапии метастатического поражения головного мозга немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 30 пациентов с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого, которым была проведена лучевая терапия в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в 2019-2020 гг. Пациенты были разделены на 3 группы по методике проводимой терапии: 1-я группа – облучение всего головного мозга (ОВГМ); 2-я группа – стереотаксическая радиохирургия; 3-я группа – стереотаксическая радиохирургия с предварительным введением бевацизумаба. В таблице 1 обобщены клинические характеристики непосредственно перед началом лечения для трех исследуемых групп.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

		1-я группа (ОВГМ)	2-я группа (SRS)	3-я группа (SRS + бевацизумаб)
Количество пациентов		10	10	10
Кумулятивный объем образований, см ³	Среднее	6,025	3,217	1,225
	Диапазон	1,6-17,5	1-5,7	0,275-1,655

Возраст пациентов	Среднее	62,5	64,1	58,1
	Диапазон	54-73	38-78	44-38
	Старше 65 лет	3	5	2
Пол	Мужчины	3	9	5
	Женщины	7	1	5
Шкала Карновского	≥80 баллов	2	8	9
	≤70 баллов	8	2	1
Неврологическая симптоматика	Да	9	2	1
	Нет	1	8	9

Топометрическая подготовка пациентов выполнялась на компьютерном томографе Siemens Somatom Definition AS (Германия). У пациентов 1-й группы фиксация пациента осуществлялась с помощью изготовления индивидуальной термопластической маски для головы. Совмещение томотерических изображений (шаг сканирования 1 мм) и наборов диагностических изображений различных модальностей (T1 3D Bravo/FSPG с контрастным усилением, аксиальный шаг - 1 мм, T1 3D Bravo/FSPG нативные, аксиальный шаг - 1 мм, T2 FLAIR, аксиальный шаг – 2-3 мм) производилось в модуле Image Registration системы ARIA (Varian). В модуле Eclipse Contouring с помощью специализированных инструментов (Segmentation Wizard, Brush, Draw Planar Contour и т.д.) выполнялось оконтуривание критических структур и мишени для облучения (головной мозг). Дозиметрическое планирование, включая расчеты верификационных планов, выполнялось в системе ARIA Eclipse External Beam Plannig. Доставка дозы выполнялась с помощью конформных статических полей, применяемый алгоритм расчета - AAA_13.6.23. Верификация выполнялась на цилиндрической матрице детекторов SunNuclear ArcCheck с использованием специализированного программного обеспечения для анализа дозного распределения SunNuclear SNC Patient. Критерии γ -индекса 3%/3 мм; Threshold 10%; порог прохождения 97%. Реализация плана лечения происходила на медицинском линейном ускорителе электронов Varian NovalisTx (США), энергия 6MV, режим SRS, оснащенный многолепестковым коллиматором высокого разрешения и системой позиционирования и контроля положения пациента Excatrac (BrainLab).

Для пациентов 2-й и 3-й групп фиксация производилась индивидуальной трехслойной термопластической маской для стереотаксической лучевой терапии. Совмещение топометрической компьютерной томограммы (шаг сканирования 1 мм) и наборов диагностических изображений различных модальностей (T1 3D Bravo/FSPG с контрастным

усилением, аксиальный шаг - 1 мм, T1 3D Bravo/FSPG нативные, аксиальный шаг - 1 мм, T2 FLAIR, аксиальный шаг – 2-3 мм) выполнялось в модуле Image Fusion системы Elements (BrainLab, Германия). Корректировка дисторсий МРТ-изображений реализовывалась на основе топометрической компьютерной томограммы в модуле Distortion Correction системы Elements (Германия). В подпрограмме Anatomical Mapping по данным МРТ-изображений выполнялась автоматическая сегментация и, при необходимости, ручная правка критических органов и структур. С помощью инструментов Smart Brush / 2D Brush / 3D Brush вручную по данным диагностических изображений производилось оконтуривание мишеней для облучения. Дозиметрическое планирование, включая расчеты верификационных планов, выполнялось в системе Elements (BrainLab, Германия). Используемый алгоритм расчета - BrainLAB.XVMC.X, методики доставки дозы: конформные динамические ротации и ротации с модуляцией интенсивности (VMAT). Верификация выполнялась на матрице детекторов SunNuclear SRS Marcheck (США) с использованием специализированного программного обеспечения для анализа дозного распределения SunNuclear SNC Patient. Критерии γ -индекса 3%/1 мм; Threshold 10%; порог прохождения 95%. Реализация плана лечения происходила на медицинском линейном ускорителе электронов Varian NovalisTx (США), энергия 6MV, режим SRS, оснащенный многолепестковым коллиматором высокого разрешения и системой позиционирования и контроля положения пациента Excatrac (BrainLab).

Пациентам из 3-й группы проводилась однократная внутривенная инфузия бевацизумаба в дозе 5 мг/м² за сутки до проведения сеанса стереотаксической лучевой терапии.

В таблице 2 обобщены характеристики проводимой лучевой терапии для трех исследуемых групп.

Таблица 2

Характеристики проведенного лечения

		1-я группа (ОБГМ)	2-я группа (SRS)	3-я группа (SRS + бевацизумаб)
Количество полей	Среднее	2	3	4
	Диапазон	2	1-7	2-8
Разовая очаговая доза (Гр)	Среднее	3	21,7	24
	Диапазон	3	20-24	-
Суммарная очаговая доза (Гр)	Диапазон	30	20-24	24

Оценка эффективности лечения оценивалась по критериям RANO BM (Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases) [15] на основании контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в трехмерных режимах через 1 месяц после проведенного лечения. Оценка изменения функционального состояния пациентов оценивалась по шкале Карновского. Оценка развития токсических реакций проводилась по критериям СТСАЕ v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе с тотальным облучением головного мозга частичный ответ наблюдался у 3 пациентов (30%), стабилизация отмечена в 7 случаях (70%). Случаев прогрессирования в 1-й группе не отмечалось. Во 2-й группе пациентов с проведенной стереотаксической лучевой терапией положительный эффект в виде частичного ответа и стабилизации наблюдался у 7 пациентов (70%). В 3 случаях (30%) отмечалось прогрессирование метастатического поражения головного мозга в виде появления новых очагов. В 3-й группе положительный эффект достигнут в 90% случаев, однако имелся 1 случай (10%) прогрессирования в виде появления новых метастатических очагов в головном мозге. В таблице 3 обобщены результаты оценки эффекта лечения в целом и для трех исследуемых групп в частности.

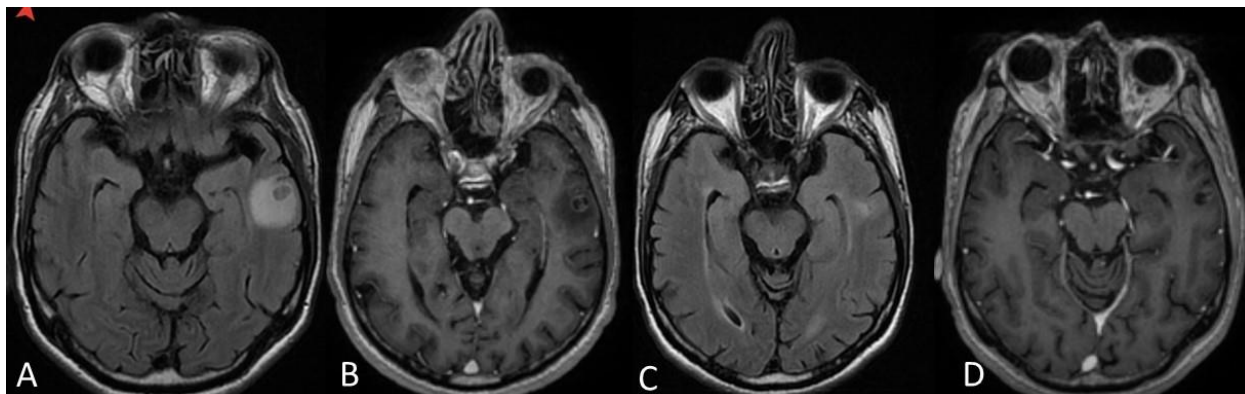
Таблица 3

Оценка результатов лечения

		1-я группа (ОБГМ)	2-я группа (SRS)	3-я группа (SRS + бевацизумаб)
Эффект по критериям RANO BM	Полный ответ	0	0	0
	Частичный ответ	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)
	Стабилизация	7 (70%)	6 (60%)	8 (80%)
	Прогрессирование	0	3 (30%)	1 (10%)
Шкала Карновского после терапии	≥80 баллов	4	7	9
	≤70 баллов	6	3	1

У пациентов в 3-й группе через 1 месяц после проведенного лечения наблюдалось значительное уменьшение перифокального отека, что приводило к значительно более быстрому купированию очаговой неврологической симптоматики и снижению потребности в

противоотечной терапии глюкокортикостероидами. На рисунке представлен пример изменения перифокального отека после проведенной терапии.



Изменения перифокального отека по данным МРТ: T2 FLAIR до лечения (A), T1 BRAVO до лечения (B), МРТ T2 FLAIR через 1 месяц после лечения (C), T1 BRAVO через 1 месяц после лечения (D)

Токсические реакции носили ограниченный характер и после проведенного лечения наблюдались у 30% пациентов. Так, головная боль 1-2-й степени по критериям СТСАЕ наблюдалась у 10 больных, в основном у пациентов 1-й группы, после проведенного облучения всего головного мозга (90%). Также у 3 пациентов 1-й группы наблюдалось развитие отека головного мозга 3-й степени по критериям СТСАЕ, которое потребовало усиления противоотечной терапии. Токсические реакции на введение бевацизумаба в 3-й группе отсутствовали.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности добавления бевацизумаба в комплекс с радиохирургическим лечением для пациентов с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого, что позволило добиться снижения риска прогрессирования в виде появления новых метастатических образований в головном мозге. Благоприятный профиль переносимости препарата и сопутствующий противоотечный эффект свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования комплексного применения препарата бевацизумаб на большей выборке пациентов.

Заключение

Комплексное применение антиангиогенных препаратов с лучевыми методами лечения метастатического поражения головного мозга немелкоклеточным раком легкого продемонстрировало их высокую эффективность, в первую очередь, за счет снижения вероятности появления новых метастатических очагов по сравнению со стереотаксической лучевой терапией в самостоятельном варианте, а также меньшего развития токсических реакций по сравнению с облучением всего головного мозга.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
2. Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C., Mok T.S., Reck M., Van Schil P.E., Hellmann M.D., Peters S. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018. Vol. 29 (4). P. iv192-iv237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275.
3. Franchino F., Rudà R., Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol.* 2018. Vol. 8. P. 161. DOI: 10.3389/fonc.2018.00161.
4. Кит О.И., Вошедский В.И., Сакун П.Г., Гусарева М.А., Власов С.Г., Мусейко К.Н., Командиров М.А., Култышева Ю.А. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis Tx в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России // Южно-Российский онкологический журнал. 2020. № 1 (4). С. 32-37. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-4-4.
5. Kotecha R., Gondi V., Ahluwalia M.S., Brastianos P.K., Mehta M.P. Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Res.* 2018. Vol. 7. F1000 Faculty Rev-1772. DOI: 10.12688/f1000research.15903.1.
6. Fortin D. The blood-brain barrier: its influence in the treatment of brain tumors metastases. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012. Vol. 12 (3). P. 247–259. DOI: 10.2174/156800912799277511.
7. Welsh J.W., Komaki R., Amini A., et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J. Clin Oncol.* 2013. Vol. 31 (7). P. 895–902. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1174.
8. Pillay Smiley N., Alden T., Hartsell W., et al. Severe radiation necrosis successfully treated with bevacizumab in an infant with low-grade glioma and tumor-associated intractable trigeminal neuralgia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016. Vol. 63. P.1671–1673. DOI: 10.1002/pbc.26055.
9. Williams B.J., Park D.M., Sheehan J.P. Bevacizumab used for the treatment of severe, refractory perilesional edema due to an arteriovenous malformation treated with stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 116. P. 972–977. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111627.
10. Кит О.И., Геворкян Э.Ю., Сидоренко Ю.С., Вошедский В.И., Дженкова Е.А., Шапошников А.В., Сакун П.Г. Современные представления о комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами в лечении больных с метастатическим поражением головного

мозга // Сибирский онкологический журнал. 2020. № 19 (1). С. 119-125. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-119-125.

11. Cohen M.H., Shen Y.L., Keegan P. et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009. Vol. 14 (11). P. 1131–1138. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0121.

12. Besse B., Le Moulec S., Mazières J. et al. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. *Clin Cancer Res*. 2015. Vol. 21 (8). P. 1896–1903. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2082.

13. Bennouna J., Falchero L., Schott R. et al. Bevacizumab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with or without brain metastases: a French Cohort Study (EOLE). *Oncology*. 2018. Vol. 94 (1). P. 55–64. doi: 10.1159/000480702.

14. Masuda C., Sugimoto M., Wakita D., et al. Bevacizumab suppresses the growth of established non-small-cell lung cancer brain metastases in a hematogenous brain metastasis model. *Clin Exp Metastasis*. 2020. Vol. 37 (1). P. 199-207. DOI: 10.1007/s10585-019-10008-z.

15. Lin N.U., Lee E.Q., Aoyama H., Barani I.J., Barboriak D.P., Baumert B.G., Bendszus M., Brown P.D., Camidge D.R., Chang S.M., Dancey J., de Vries E.G., Gaspar L.E., Harris G.J., Hodi F.S., Kalkanis S.N., Linskey M.E., Macdonald D.R., Margolin K., Mehta M.P., Schiff D., Soffiatti R., Suh J.H., van den Bent M.J., Vogelbaum M.A., Wen P.Y. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16 (6). P. e270-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4.