

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.В. Смолин¹, Г.Л. Кобяков², А.В. Конев¹, С.Н. Николаева¹,
Ю.Е. Шаманская¹, Т.Г. Соловей¹

¹ ФГУ "Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко", Москва

² НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

Рассматриваются современные возможности лечения глиом. Отмечается, что, несмотря на проводимое агрессивное лечение, включающее оперативное удаление опухоли и химиолучевую терапию, практически все глиомы рецидивируют. В качестве возможных вариантов лечения при возникновении рецидива или продолжающемся росте опухоли могут рассматриваться: повторная операция, повторная лучевая терапия, химиотерапия и комбинация методов. Исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность и безопасность бевацизумаба (Авастина) при лечении больных с рецидивами глиом высокой степени злокачественности после химиолучевой терапии при использовании как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. Представлен опыт применения бевацизумаба у пациентов с анапластической астроцитомой или глиобластомой.

Ключевые слова: глиома, химиолучевая терапия, ангиогенез, бевацизумаб, иринотекан

По данным Национального института рака США, в 2009 г. ожидается 22 070 новых случаев первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС; 1,3 % всех новых случаев рака) и 12 920 смертей от той же причины (2,3 % всех смертей от рака) [1]. Существует два пика заболеваемости опухолями головного мозга, первый из которых приходится на период от рождения до 4 лет жизни [2]. В это время опухоли ЦНС занимают второе место среди злокачественных новообразований детского возраста, составляя 14–20 % и уступая только лимфомам и лейкозам [3]. Второй пик заболеваемости находится между 15 и 35 годами. В этот период опухоли головного мозга – третья наиболее частая причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин и четвертая у женщин. Различия в заболеваемости у разных этнических групп в США указывают на возможную роль генетических факторов в этиологии болезни [4]. В последние годы отмечается увеличение частоты первичных опухолей ЦНС, особенно у пожилых [5, 6]. В 2000 г. в США зарегистрировано 16,5 тыс. новых случаев первичных опухолей ЦНС, прирост за 9 лет составил около 30 %.

Поскольку подавляющее большинство опухолей ЦНС не может быть излечено только хирургически, при

них используется как комбинированное, так и комплексное лечение. Цель терапии состоит в улучшении качества жизни больных и минимизации числа неврологических нарушений, обусловленных опухолью или лечением, так долго, как это возможно.

Несмотря на проводимое агрессивное лечение, включающее оперативное удаление опухоли и химиолучевую терапию, практически все глиомы рецидивируют. По данным Stupp R. и соавт. (2009), медиана времени до прогрессирования заболевания на фоне комбинированного лечения темозоломидом и лучевой терапией (ЛТ) составляет лишь 6,9 месяца [7].

В качестве возможных вариантов лечения при возникновении рецидива или продолжающемся росте опухоли могут рассматриваться: повторная операция, повторная ЛТ, химиотерапия (ХТ) и комбинация методов.

Хирургическое лечение рецидивов

Лишь части больных при рецидиве может быть предложена повторная операция. В первую очередь это касается пациентов с наличием неврологических симптомов вследствие "масс-эффекта", но только у

отдельных больных такое лечение приводит к ограниченному увеличению выживаемости. В большинстве проведенных исследований повторные операции дополнялись ЛТ и/или ХТ, вследствие чего эффективность оперативного лечения становится неочевидной. В исследовании Barker F.G. и соавт. (1998) медиана выживаемости оперированных больных после первого рецидива составила 36 недель, а в группе из 130 пациентов, получавших только ЛТ и/или ХТ, – 23 недели. Сами авторы указывают на возможность влияния ряда субъективных факторов на решение вопроса о возможности проведения повторной операции [8].

Повторная ЛТ

Возможности повторной ЛТ лимитированы толерантностью к ней тканей головного мозга. Опубликовано несколько исследований, в которых демонстрировалось безопасное использование фракционированной радиохирургии у больных с ограниченным по объему рецидивом глиобластомы (ГБМ), но даже среди этой группы пациентов результаты исследований в отношении эффективности ЛТ остаются противоречивыми. Было показано, что медиана выживаемости больных ГБМ, которым проводили повторную ЛТ

(в любом варианте, за исключением стандартного), составила 26–47 недель, а уровень радионекроза не превышал 6–8 % [9]. ЛТ подобного рода может проводиться избранным пациентам в хорошем соматическом статусе, в молодом возрасте, с увеличенным интервалом времени после предшествующей ЛТ. Однако, как и в отношении повторных операций, недостаток данных проспективных исследований, а также высокая вероятность наличия систематической ошибки, обусловленной влиянием субъективных факторов при отборе больных, не позволяют сделать однозначный вывод в отношении преимуществ повторной ЛТ у пациентов с рецидивами глиомы высокой степени злокачественности (ВСЗ).

Роль ХТ в лечении рецидивов злокачественных глиом

Эффективность ХТ при рецидивах глиом ВСЗ невысока. Считается, что она более эффективна в отношении анапластических опухолей, особенно содержащих олигодендроглиальный компонент, чем при ГБМ. Исторически в лечении рецидивов глиальных опухолей широко применялись производные нитрозомочевины и липофильные алкилирующие препараты. В свое время они были “золотым стандартом” терапии. Частота объективных ответов в клинических исследованиях редко достигала 30 % [10]. С учетом того, что последующие варианты лечения могут существенно исказить результаты рандомизированных исследований, в настоящее время в качестве критерия эффективности лечения при рецидиве в нейроонкологии принято использовать время до прогрессирования (от начала лечения по поводу рецидива до прогрессирования заболевания) и 6-месячную выживаемость без прогрессирования (PFS-6; процент больных, свободных от прогрессирования в течение 6 месяцев). Не так давно Ballmann K.V. и соавт. подтвердили прогностическую роль PFS-6 у больных с рецидивом ГБМ, продемонстрировав корреляцию PFS-6 и 12-месячной общей выживаемости [11].

Анализ 8 клинических исследований II фазы, в которые в общей сложности были включены 225 пациентов, установил некую границу, которой стали 6-месячная выживаемость без прогрессирования 15 % и медиана общей выживаемости 9 месяцев, отделяющая при глиомах эффективный препарат от неэффективного. Достижение этого уровня выживаемости при использовании нового лекарственного средства во II фазе клинических исследований означает его потенциальную эффективность при ГБМ. Появление темозоломида дало новый толчок развитию нейроонкологии. После эффективного внедрения комбинированного режима темозоломид + ЛТ в первой линии лечения поиск адекватных вариантов второй линии стал актуальным как никогда. До недавнего времени в отношении лекарственного лечения существовало две альтернативы: ХТ на основе препаратов нитрозомочевины или возвращение к темозоломиду для тех пациентов, у которых прогрессирование или рецидив возникли уже после прекращения его приема. В недавно опубликованном исследовании Alba A. и соавт. изучалась эффективность фотемустина в качестве второй линии терапии у больных, в первой линии получивших химиолучевую терапию. Частичный регресс зарегистрирован в 7,1 %, стабилизация – в 34,9 % случаев. PFS-6 составила 22,5 %. Не выявлено достоверных различий в общей выживаемости среди больных с метилированным и неметилированным генами MGMT [12]. Perry J. и соавт. предложили использовать постоянный ежедневный прием темозоломида в дозе 50 мг/м² после прогрессирования заболевания у пациентов, ранее получивших химиолучевую терапию. Результаты промежуточного анализа показали, что в группе больных, у которых прогрессирование наступило через 3–6 месяцев от начала адъювантной химиолучевой терапии, применение темозоломида ежедневно (28 из 28 дней) во 2-й линии привело к достижению PFS-6 у 23 % пациентов. В то же время в группе,

где прогрессирование заболевания было зарегистрировано более чем через 6 месяцев адъювантного лечения, PFS-6 достигалась у 7 % пациентов при применении темозоломида в той же дозе, а в группе, где прогрессирование наступало сразу после прекращения адъювантной терапии, PFS-6 составила 35 % [13]. Как минимум еще два эскалированных режима приема темозоломида были предложены в качестве альтернативы после прогрессирования вслед за химиолучевой терапией. Эти режимы направлены на увеличение экспозиции и кумулятивной дозы темозоломида с целью преодоления резистентности. Альтернативные режимы дозирования демонстрируют возможность истощения MGMT в опухолевых клетках. К сожалению, до сих пор не существует режима, который обеспечивал бы наилучший баланс между эффективностью и безопасностью. Появление таргетных препаратов возродило надежду на то, что такие режимы будут созданы.

Ангиогенез при глиомах

Настоящая эра исследований в области антиангиогенной терапии началась в 1971 г. – после публикации Фолькманом своей гипотезы. Но первый антиангиогенный препарат был зарегистрирован FDA только спустя 33 года [14].

Ангиогенез – формирование сосудистой сети – обязательное условие для роста солидной опухоли. По мере возрастания массы опухоли увеличивается ее ангиогенное воздействие для обеспечения потребности в кислороде и питательных веществах. Опухолевые клетки зависимы от питающих их кровеносных сосудов и не могут существовать на расстоянии, превышающем 200 мкм от имеющейся сосудистой сети; как показывают исследования, объем опухоли редко превышает 2–3 мм³ без неоваскуляризации. Этот феномен и был назван ангиогенезом, обозначив развитие новых капилляров из существующих сосудов и создание новых сосудов из циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников. Сам ангиогенез

довольно сложен, т. к. в этом процессе принимает участие множество факторов и конечный результат определяется взаимодействием про- и антиангиогенных молекул. В нормальных условиях баланс, как правило, склоняется к антиангиогенному фенотипу.

Гипоксия — основной элемент включения ангиогенеза, ведущий к гиперэкспрессии ангиогенных факторов, преимущественно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Гипоксия-индуцируемый фактор-1 α , в обычных условиях экспрессируемый и деградируемый опухолевыми клетками, под действием гипоксии стабилизируется и стимулирует несколько генов, включая VEGF. При ГБМ данный фактор экспрессирован в испытывающих гипоксию псевдополисахаридных клетках и в области инвазии опухоли в нормальную ткань мозга [15].

Первый этап ангиогенеза — увеличение сосудистой проницаемости, вызываемое VEGF, что позволяет мобилизоваться ростовым факторам и тканевым протеазам. VEGF-A может стимулировать как физиологический (существующий в норме), так и патологический ангиогенез. VEGF-A является лигандом для двух тирозинкиназных рецепторов VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR/Flk-1). Большинство биологических функций VEGF-A реализуется через VEGFR-2, тогда как роль VEGFR-1 до конца не изучена. VEGF-A активирует различные внутриклеточные сигнальные пути (MAPK, стресс-активированные киназы, Akt), что влияет на выживание клеток, пролиферацию и индукцию ангиогенеза.

Повышение активности VEGF часто наблюдается при глиомах ВСЗ [15]. Следует отметить, что плотность новообразованной сосудистой сети тесно связана со степенью злокачественности опухоли и прогнозом заболевания [16]. Сосудистая сеть при глиомах структурно и функционально дефектна, и это приводит к возникновению вазогенного отека, увеличивающего интерстициальное давление, снижающего доставку кислорода и лекарственных средств [17].

Известно, что глиомы относятся к числу наиболее хорошо васкуляризированных опухолей человека, что делает их прекрасной мишенью для антиангиогенной терапии [18]. Семейство VEGF и рецепторов к нему — ключевой сигнальный путь ангиогенеза при глиомах. VEGF — главный фактор, влияющий на проницаемость сосудов и выживаемость эндотелиальных клеток [19, 20]. Теоретическое обоснование использования антиангиогенной терапии при злокачественных глиомах состоит в следующем. Во-первых, ингибирование экспрессии VEGF с использованием антител к нему приводило в эксперименте к существенному снижению роста глиальных клеток [21]. Во-вторых, антиангиогенная терапия может восстанавливать нормальный кровоток, уменьшать гипоксию и таким образом делать клетки более чувствительными к ХТ и ЛТ [22, 23]. И наконец недавно были получены данные о том, что стволовые опухолевые клетки ГБМ стимулируют ангиогенез, нуждаясь в нем для собственного развития. Таким образом, опухолевые стволовые клетки ГБМ также становятся мишенью при использовании антиангиогенных препаратов [24–27].

Антиангиогенная терапия при глиомах

Бевацизумаб (Авастин) — гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, является препаратом, специфически ингибирующим VEGF. Так как бевацизумаб блокирует циркулирующий в плазме VEGF, а не рецептор к VEGF, препарату нет необходимости проникать через гематоэнцефалический барьер для достижения антиангиогенного эффекта. В доклинических моделях были получены данные о возможной эффективности бевацизумаба при глиальных опухолях [28, 29].

Поскольку комбинация бевацизумаба с иринотеканом была широко внедрена в практику, ее безопасность хорошо изучена, так же как и способность иринотекана и его метаболита SN-38 проникать через гематоэнцефалический барьер [30]; именно этот режим был впервые

опробован при ГБМ. Первые данные о возможной эффективности подобного режима при глиомах ВСЗ опубликовал Stark-Vance V. в 2005 г. Частота объективных ответов в его исследовании составила 43 % [31, 32]. Pore W.B. и соавт. сообщили о сходном высоком объективном ответе (50 %) в ретроспективном исследовании при рецидивах глиомы ВСЗ при использовании бевацизумаба в комбинации с иринотеканом, карбоплатином или этопозидом [33]. Первое же проспективное пилотное исследование II фазы подтвердило высокую непосредственную эффективность бевацизумаба при глиомах ВСЗ. Частичные и полные ответы были зарегистрированы у 57 % больных, PFS-6 составила 46 % [34].

Таким образом, уровень объективного ответа при использовании бевацизумаба в комбинации с иринотеканом у ранее леченных больных ГБМ оказался чрезвычайно высоким.

Особое внимание следует уделить результатам исследования BRAIN (AVF3708g) [35], в котором эффективность бевацизумаба в комбинации с иринотеканом изучалась у больных с рецидивом глиобластомы или прогрессированием на фоне предшествующей химиолучевой терапии (рис. 1).

Согласно протоколу исследования, больные в обеих группах получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели. Иринотекан назначали в 1-й, 8, 22 и 29-й дни 6-недельного цикла в дозе 125 или 340 мг/м² соответственно больным, не получавшим и получавшим противосудорожные препараты. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. Непосредственные результаты исследования представлены в табл. 1 [35].

Исследование продемонстрировало высокую эффективность бевацизумаба как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. По данным исследования, почти половина больных достигла PFS-6 (50,3 % при комбинированной терапии, 42,6 % при монотерапии бевацизумабом), медиа-

Таблица 1. Эффективность бевацизумаба в монотерапии и в комбинации с иринотеканом

Показатель	Бевацизумаб (n = 85)	Бевацизумаб + иринотекан (n = 82)	Wong и соавт., 1999
Медиана ОВ, мес. (95 % ДИ)	9,2 (8,2–10,7)	8,7 (7,8–10,9)	6,9
PFS-6, % (97,5 % ДИ)	42,6 (29,6–55,5)	50,3 (36,8–63,9)	21 (17–26)
ЧОО, % (97,5 % ДИ)	28,2 (18,5–40,3)	37,8 (26,5–50,8)	9
Полный ответ, %	1,2	2,4	НД
Частичный ответ, %	27,1	35,4	НД
Медиана продолжительности ответа, мес. (95 % ДИ)	5,60 (3,00–5,75)	4,30 (4,14–не достигнуто)	НД

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных.

на общей выживаемости составляла 8,7 месяца в группе комбинированного лечения и 9,2 месяца на фоне монотерапии бевацизумабом.

В ходе исследования у пациентов, ответивших на терапию бевацизумабом, наблюдалась стабилизация или улучшение нейрокогнитивной функции. Исходно более половины больных (50,6 % в группе бевацизумаба, 52,4 % в группе комбинированной терапии) систематически принимали кортикостероиды. У пациентов с зарегистрированным полным или частичным ответом на терапию бевацизумабом наблюдалось долговременное снижение дозы стероидов (по меньшей мере в 2 раза, минимум на половину срока лечения): у 57 % – в группе бевацизумаба и у 64 % – в группе комбинированной терапии. У больных, достигших PFS-6, также наблюдалось долговременное снижение дозы стероидов: у 58 % – в группе бевацизумаба и у 86 % – в группе комбинированной терапии [36].

В целом терапия бевацизумабом характеризовалась приемлемым профилем безопасности; введение препарата было прекращено из-за побочных эффектов только у 5 % больных. Нежелательные явления 3 степени и выше заключались в развитии инфекции (10 %), артериальной гипертензии (8 %), утомляемости (4 %), головной боли (4 %) и диареи (1 %).

Kreisl T.N. и соавт. изучали возможность использования бевацизумаба в монотерапии у больных с рецидивами ГБМ. При прогрессировании заболевания пациенты получали бевацизумаб в комбинации с иринотеканом [37]. В ходе исследования была показана эффективность бевацизумаба в качестве монотерапии у больных, ранее получивших химиолучевое лечение. У 71 % пациентов был зарегистрирован радиографический ответ по критериям Левина, а у 35 % – по критериям МакДональда. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16 недель, медиана общей выживаемости – 31 неделю. Применение бевацизумаба и иринотекана при прогрессировании заболевания у пациентов, ранее получавших бевацизумаб в монотерапии, было неэффективным. В 95 % случаев у больных данной группы определялось прогрессирование ко второму курсу ХТ, медиана времени до прогрессирования составила 30 дней.

Глиомы Gr III отличаются от ГБМ чуть большей продолжительностью жизни с медианой общей выживаемости около 22 месяцев. Бевацизумаб изучался у этой популяции пациентов в комбинации с иринотеканом. Первая когорта больных (n = 9) получала бевацизумаб в дозе 10 мг/кг и иринотекан каждые 14 дней. Вторая группа (n = 24) получала бевацизумаб (15 мг/кг) каждые 3 недели, а иринотекан – в дни 1,

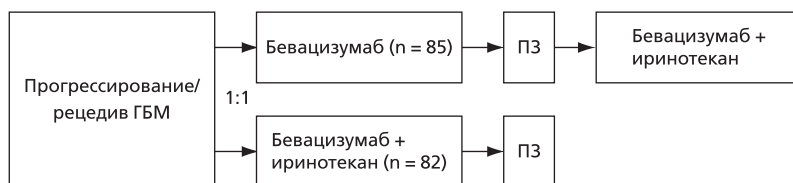
8, 22 и 29 каждого 6-недельного цикла. Для больных на противосудорожной терапии доза иринотекана составляла 340, для остальных – 125 мг/м². Результаты лечения в обеих группах больных не различались. Объективный ответ был зарегистрирован у 61 % пациентов, PFS-6 – у 55 % (95 % ДИ – 36–70 %). Отмечено развитие лишь одного кровоизлияния в ЦНС. Авторы сделали вывод об эффективности и приемлемой переносимости комбинации бевацизумаба и иринотекана у больных глиомами Gr III [38].

Опухоли ЦНС олигодендроглиального происхождения отличаются более высокой чувствительностью к ХТ, чем астроцитомы. Taillibert S. и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования по лечению 25 больных олигодендроглиомами. Все пациенты ранее не ответили на ЛТ и минимум одну линию ХТ на основе темозоломида. Использовался режим с введением бевацизумаба (10 мг/кг) и иринотекана (340 или 125 мг/м² в зависимости от приема противосудорожных препаратов) каждые 14 дней. Частота объективных ответов составила 72 % (полный регресс – 20 %, частичный регресс – 52 %), PFS-6 – 42 %. Данных о наличии корреляции между молекулярно-генетическими изменениями (в т. ч. корреляции 1p/19q) и уровнем объективного ответа получено не было [39].

За последние 2–3 года опубликовано несколько исследований II фазы, изучавших эффективность бевацизумаба при злокачественных глиомах (табл. 2).

Во всех исследованиях результаты были весьма обнадеживающими, уровень PFS-6 колебался от 25 до 50 %, а частота объективных ответов – от 20 до 61 %. Подобные результаты дали основание FDA в ускоренном порядке зарегистрировать в США беваци-

Рис. 1. Дизайн исследования BRAIN (AVF3708g)



Примечание. ПЗ – прогрессирование заболевания.

Таблица 2. Результаты исследований II фазы по оценке эффективности бевацизумаба при злокачественных глиомах

Режим	Число пациентов	PFS-6, %	ЧОО, %	ОВ, мес.	Исследование
Бевацизумаб–иринотекан	23	30	61	9,3	[40]
Бевацизумаб–иринотекан	35	46	57	9,8	[41]
Бевацизумаб–иринотекан	20	25	47	7,0	[42]
Бевацизумаб–иринотекан	82	50	33	8,9	[43]
Бевацизумаб	85	35	20	9,7	[43]
Бевацизумаб	48	29	35	7,0	[37]

зумаб для лечения злокачественных глиом.

Изменения в критериях оценки эффективности лечения, обусловленные появлением антиангиогенной терапии

Механизм действия бевацизумаба, его способность воздействовать на проницаемость сосудов могут существенно повлиять на методы оценки радиологического ответа на терапию. Блокирование VEGF может уменьшить проникновение контраста в опухоль, увеличив таким образом радиологический ответ. Исследования препаратов, влияющих на сигнальные пути через VEGF, показало, что начало терапии зачастую сопровождается быстрым уменьшением накопления контраста, результатом чего становится высокий уровень объективных ответов. Нужно понимать, что хотя бы в части случаев эти ответы обусловлены нормализацией патологической сосудистой сети и уменьшением ее проницаемости, а не противоопухолевым эффектом [44]. Более того, у некоторых пациентов увеличение неконтрастируемой части опухоли, видимой в T2-взвешенном изображении (ВИ) или FLAIR, предполагает инфильтративное прогрессирование заболевания, при этом в отношении контрастируемой части опухоли может сохраняться радиологический ответ. Подобные примеры способны объяснить противоречие между очень высоким уровнем объективных ответов и умеренным увеличением общей выживаемости. С другой стороны, уменьшение изменений в T2-ВИ, обусловленное ослаблением отека головного мозга, сопровождающееся увеличением неконтрастируемой части опухоли, не позволяет использовать изменения T2-ВИ для оценки объективных ответов. Точная количественная оценка усиления сиг-

нала в T2/FLAIR затруднительна, а дифференцировка между постлучевыми реакциями, перитуморальным отеком, ишемическим повреждением, инфекцией, демиелинизацией, послеоперационными изменениями зачастую не представляется возможной. В рамках проспективных клинических исследований все чаще используется функциональная оценка: магнитно-резонансная спектроскопия, перфузия, диффузно взвешенные изображения и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Так, в небольшом исследовании с ПЭТ у больных злокачественными глиомами, получавшими бевацизумаб и иринотекан, метаболические изменения, а не радиологический ответ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) являлись предикторами общей выживаемости. В то же время у пациентов, ответивших на лечение по данным МРТ, не было четкой корреляции с выживаемостью без прогрессирования, и это подтверждает тот факт, что современная нейрорадиология не может обеспечить исчерпывающую информацию об активности подобных режимов [45]. При оценке эффективности терапии необходимо помнить о ряде ключевых моментов:

- Имеются значительные ограничения при использовании существующих критериев (критерии МакДональда).
- Увеличение накопления контраста может быть результатом этиологически отличных от “прогрессирования опухоли” процессов. Подобные изменения принято обозначать термином “псевдопрогрессия”. Соответственно уменьшение объема накопления контраста может быть результатом восстановления гематоэнцефалического барьера, а не следствием реального уменьшения объема опухоли. Подобные изменения обозначаются как “псевдоответ”.

- При диагностике прогрессирования необходимо учитывать время окончания химиолучевой терапии, что обусловлено фактом возрастания частоты радионекрозов в течение 3 месяцев после ее завершения.
- Оценка эффективности антиангиогенной терапии в нейроонкологии предъявляет специфические требования, связанные с потенциальным несоответствием между контрастируемым компонентом опухоли и инфильтрирующей неконтрастируемой частью.
- Новые критерии оценки включают характеристики как накопления контраста, так и касающиеся неконтрастируемой части опухоли (T2/FLAIR), а также клинические характеристики пациента и прием стероидов [46].

Первые результаты исследования эффективности бевацизумаба при рецидивах или продолженном росте глиом ВСЗ после ранее проведенной химиолучевой терапии (собственные данные)

Материал и методы

В ГВКГ им Н.Н. Бурденко с июня 2006 по июль 2009 г. проведено лечение 9 больных (8 мужчин, 1 женщина) с использованием бевацизумаба по поводу рецидива глиом ВСЗ. Из 9 пациентов у 2 (22 %) была анапластическая астроцитома (АА) и у 7 (78 %) – ГБМ. Бевацизумаб вводился в дозе от 5 до 7,5 мг/кг каждые 2 недели. В сочетании с иринотеканом бевацизумаб вводился 7 больным, с темозоломидом и в монотерапии – по 1 пациенту. Медиана возраста составила 65,4 года, медиана времени наблюдения – 6,0 месяцев. Общесоматический статус по шкале ECOG 0-3. Изучали уровень объективного ответа и 6-месячную

Рис. 2. Динамика МРТ больного Д. Диагноз – анапластическая астроцитома

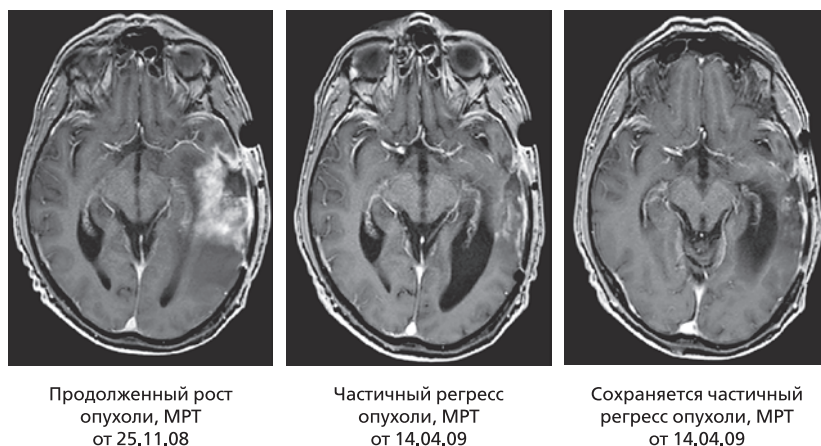
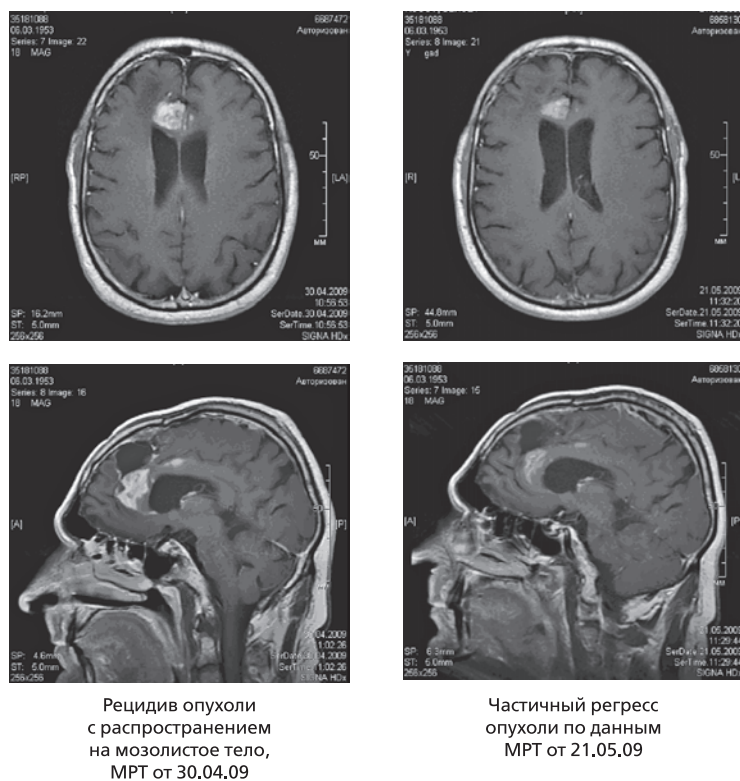


Рис. 3. Динамика МРТ больного К. Диагноз – глиобластома



выживаемость без прогрессирования (PFS-6). Оценка эффективности произведена с использованием МРТ на основании критериев МакДональда.

Результаты

Полных регрессов не отмечено. Частичный регресс зарегистрирован у 4 (44,4 %) больных (3 – ГБМ, 1 – АА), стабилизация заболевания – также у 4 (44,4 %) пациентов, про-

грессирование – у 1 (11,1 %). Без прогрессирования 6 месяцев прожили 4 (44,4 %) больных (3 – ГБМ, 1 – АА). Максимальное время до прогрессирования составило 9 месяцев для больных АА и 7 месяцев для пациентов с ГБМ.

Бевацизумаб был эффективным у больных с неблагоприятным прогнозом. У 2 из 4 пациентов с частичным регрессом опухоли метилирова-

ния гена MGMT выявлено не было. У одной больной с метилированием гена MGMT прогрессирование развивалось после первых двух введений бевацизумаба.

По нашим данным, лечение было безопасным. Не отмечено ни одного случая кровоизлияния в головной мозг. У одного пациента на фоне лечения развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Выводы

Предварительные данные нашего исследования указывают на возможность безопасного и эффективно-го использования бевацизумаба при рецидивах глиом ВСЗ. Бевацизумаб эффективен у больных с неметилированным геном MGMT.

Клинические примеры

Больной Д. 60 лет. В сентябре 2007 г. отметил появление дезориентации, нарушения речи, выраженность которых постепенно нарастала. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга (31.01.07) – объемное образование левой теменно-височной области со смещением срединных структур вправо до 5 мм. 09.11.07 выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа в левой теменно-височной области, удаление опухоли левой височной доли. При гистологическом исследовании АА. Больному проведен курс химиолучевой терапии: ЛТ до 60 Гр в комбинации с темозоломидом и затем 6 курсов ХТ темозоломидом в монорежиме. Лечение завершено в июле 2008 г. При контрольной МРТ от 01.08.08 убедительных данных за рецидив опухоли не получено. С середины сентября отметил постепенное нарастание моторной афазии. При МРТ от 19.09.08 – продолженный рост опухоли. 02.10.08 выполнена операция: костно-пластическая ретрепанация черепа, удаление рецидивной опухоли левой височной доли. При гистологическом исследовании АА с признаками лечебного патоморфоза III–IV ст. Больному проведено два курса ХТ по схеме: этопозид + карбоплатин. При МРТ от 25.11.08 – продолженный рост опухоли. Схема ХТ изменена. С 01.12.08 начато лечение

по схеме: Авастин 5 мг/кг и иринотекан 120 мг/м² внутривенно каждые 14 дней. На МРТ, представленных на рис. 2, быстрое достижение частичного регресса. При МРТ от 03.09.09 – прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования составило 9 месяцев.

Больной К. 56 лет. В августе 2007 г. отмечено появление выраженных головных болей, приступов нарушения сознания, неадекватности поведения. При МРТ от 22.08.07 – в лобной и передних отделах теменной области правого полушария парасагитально определен участок пониженной плотности (с кольцевидным усилением сигнала) с накоплением контрастного препарата после внутривенного усиления (30 × 12 × 14 мм) с выраженным перифокальным отеком и “мас-сэ эффектом” на передний рог правого бокового желудочка и передние отделы мозолистого тела. 03.09.07 выполнена операция – костно-пластическая трепанация черепа в правой лобной области, удаление внутримозговой

опухоли задне-медиальных отделов правой лобной доли. При послеоперационной КТ от 04.09.07 – справа в лобной области определен дефект после удаления опухоли по контурам с частичным пропитыванием геморагическим содержимым. Срединные структуры смещены справа налево до 2 мм. При гистологическом исследовании – ГБМ IV ст. злокачественности по ВОЗ. В дальнейшем проведены курс послеоперационной лучевой терапии (60 Гр за 30 фракций) в комбинации с приемом темозоломида и адьювантная терапия темозоломидом до января 2009 г. При МРТ от 30.04.09 – признаки продолженного роста опухоли. С 30.04.09 начато лечение по схеме: Авастин 7,5 мг/кг внутривенно каждые 2 недели, темозоломид 200 мг/м² с 1-го по 5-й день каждые 28 дней. На МРТ, представленных ниже (рис. 3), – частичный регресс опухоли (МРТ от 21.05.09). На момент написания статьи больной жив без прогрессирования 5 месяцев, продолжал лечение, работал.

Заключение

Клинические исследования, посвященные изучению бевацизумаба (Авастина) у больных с рецидивами глиом высокой степени злокачественности после химиолучевой терапии продемонстрировали высокую эффективность и безопасность этого препарата как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. Применение схем химиотерапии на основе бевацизумаба приводит к значимому увеличению объективного ответа и 6-месячной выживаемости без прогрессирования, но их влияние на общую выживаемость не изучено в рандомизированных исследованиях III фазы. Бевацизумаб – первый таргетный препарат с доказанной эффективностью при рецидивах злокачественных глиом. В настоящее время продолжается его активное изучение в различных схемах лечения, в т. ч. у первичных больных в комбинации с лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

- American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2009*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009.
- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, p 2022. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
- Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. *Детская онкология*. М., 1997. С. 18, 196–225.
- Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol* 1994;23:458.
- Grieg NH, Ries LG, Yancik R, et al. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1621.
- Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of primary malignant brain tumor mortality in the U.S., 1962–1987: rising mortality in the elderly is the natural consequence of competitive deterministic dynamics. *Mech Ageing Dev* 1991;60:225.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459–66.
- Barker FG, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998;42:709–20.
- Nieder C, Adam M, Molls M, et al. Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients: recent advances. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:181–93.
- Brandes AA, Fiorentino MV. The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview. *Cancer Invest* 1996;14:551–59.
- Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, et al. The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for Phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2007;9:29–38.
- Alba A, Brandes A, Tosoni E, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(4):769–75.
- Perry J, Mason W, Belanger K, et al. The Temozolomide RESCUE study: a Phase II trial of continuous (28/28) dose-intense temozolomide (TMZ) after progression on conventional 5/28 day TMZ in patients with recurrent malignant glioma. *Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstr. 2010.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–86.
- Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1a in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer* 2000;88(11):2606–18.
- Louis DN. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol* 2006;1:97–117.
- Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:610–22.
- Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* 2007;21:2683–710.
- Plate KH, Breier G, Weich HA, et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 1992;359:845–48.
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843–45.
- Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular

- endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362(6423):841–44.
22. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307:58–62.
 23. Duda DG, Jain RK, Willett CG. Antiangiogenics: The potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J Clin Oncol* 2007;25:4033–42.
 24. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2006;66:7843–48.
 25. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007;11:69–82.
 26. Folkens C, Man S, Xu P, et al. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res* 2007;67:3560–64.
 27. Gilbertson RJ, Rich JN. Making a tumour's bed: Glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat Rev Cancer* 2007;7:733–36.
 28. Rubenstein JL, Kim J, Ozawa T, et al. Anti-VEGF antibody treatment of glioblastoma prolongs survival but results in increased vascular cooption. *Neoplasia* 2000;2:306–14.
 29. Stefanik DF, Fellows WK, Rizkalla LR, et al. Monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor (VEGF) and the VEGF receptor, FLT-1, inhibit the growth of C6 glioma in a mouse xenograft. *J Neurooncol* 2001; 55:91–100.
 30. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. Irinotecan Therapy in Adults With Recurrent or Progressive Malignant Glioma. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1516.
 31. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2005;7:369, abstr. 342.
 32. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol* 2005;7:369.
 33. Pope WB, Lai A, Nghiemphu P, et al. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology* 2006;66:1258–60.
 34. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722–29.
 35. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;31.
 36. Vredenburgh JJ, Wefel J, Cloughesy T, et al. Clinical assessment of corticosteroid use and neurocognitive function in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *EJC* 2009;7(Suppl.):495–96.
 37. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2008;27(5):740–45.
 38. Desjardins A, Reardon DA, Herndon II JA. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent WHO Grade 3 Malignant Gliomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:7068–73.
 39. Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology* 2009;72:1601–06.
 40. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–59.
 41. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722–29.
 42. Bokstein F, Shpigel S, Blumenthal DT. Treatment with bevacizumab and irinotecan for recurrent high-grade glial tumors. *Cancer* 2008;112:2267–73.
 43. Cloughesy TF, Prados MD, Wen PY, et al. A Phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):abstr. 2010b.
 44. Ullrich RT, Kracht LW, Jacobs AH. Neuroimaging in patients with glioma. *Semin Neurol* 2008;28:484–94.
 45. Chen W, Delaloye S, Silverman DH, et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with 18F-fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study. *J Clin Oncol* 2007;25:4714–21.
 46. Chang SM, Clarke J, Wen P. Novel Imaging Response Assessment for Drug Therapies in Recurrent Malignant Glioma. ASCO 2009 Educational book 2009:107–111.

Информация об авторах:

Смолин Алексей Владимирович — врач-радиолог 31-го радиологического (терапевтического отделения). ФГУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Тел./факс 8(499) 263-56-31, e-mail: siranob68@gmail.com;

Конев Андрей Владимирович — заведующий 31-м радиологическим (терапевтическим) отделением. ФГУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Тел./факс 8(499) 263-03-66, e-mail: avkonev@mail.ru;

Николаева Светлана Николаевна — врач-радиолог 31-го радиологического (терапевтического отделения). ФГУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Тел. 8(499) 263-57-31, факс 8(499) 263-03-66;

Шаманская Юлия Евгеньевна — врач-радиолог 31-го радиологического (терапевтического отделения). ФГУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Тел. 8(499) 263-57-31, факс 8(499) 263-03-66;

Соловей Татьяна Геннадьевна — старший ординатор приемного отделения. ФГУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,

Тел. 8(499) 263-57-31, факс 8(499) 263-03-66;

Кобяков Григорий Львович — НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 7-е отделение.

Тел. 8(495)251-61-91