

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© К. Е. БОРИСОВ, Д. Д. САКАЕВА, 2012
УДК 616.831-006.484.04-085.277.3-036.8

К. Е. Борисов, Д. Д. Сакаева

ТЕМОЗОЛОМИД ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ АСТРОЦИТАРНЫХ ГЛИОМАХ

ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

В обзоре литературы представлены сведения об использовании темозоломида при злокачественных астроцитарных глиомах. Темозоломид является стандартом химиотерапии рецидивов злокачественных глиом, превосходя другие препараты по показателю безрецидивной выживаемости без существенного влияния на общую выживаемость. Темозоломид также является стандартным компонентом химиолучевого лечения впервые выявленной мультиформной глиобластомы. Комбинации темозоломида с другими препаратами в большинстве случаев не превосходят монотерапию темозоломидом. Однако отмечен его синергизм с препаратами платины, ингибиторами топоизомеразы, ингибиторами интегрина рецепторов, что делает актуальным разработку новых схем лечения глиом. Альтернативные режимы назначения темозоломида могут быть полезны для преодоления резистентности к препарату и уменьшения его токсичности.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, темозоломид

TEMOZOLOMIDE IN MALIGNANT ASTROCYTIC GLIOMAS

K. E. Borisov, D. D. Sakayeva

Republican Clinical Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa

The review of literature provides information on the use of temozolomide in the treatment of malignant astrocytic gliomas. The drug is the standard chemotherapy for recurrent malignant gliomas, by being superior to other agents in relapse-free survival rates, without substantially affecting overall survival. Temozolomide is also a standard component of chemoradiotherapy for new-onset glioblastoma multiforme. A combination of temozolomide and other drugs does not outperform monotherapy with the former in most cases. However, there is its synergism with platinum preparations and the inhibitors of topoisomerase and integrin receptor, which makes it urgent to develop new treatments against for gliomas. Alternative temozolomide regimens may be useful in overcoming the resistance to the drug and in minimizing its toxicity.

Key words: malignant gliomas, temozolomide

Злокачественные глиомы (ЗГ) астроцитарного происхождения, такие как мультиформная глиобластома (МГБ) и анапластическая астроцитома (АА), являются наиболее часто встречающимися опухолями головного мозга у взрослых. Их отличает агрессивное течение, низкая эффективность лечения и плохой прогноз. Максимально возможное хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой терапией (ЛТ) обеспечивает выживаемость больных в течение 8—10 мес. Появление темозоломида и опыт его применения позволили рекомендовать препарат в качестве стандарта для химиотерапии (ХТ) рецидивов МГБ и АА и как компонент химиолучевого лечения (ХЛЛ) при впервые выявленной МГБ.

Темозоломид — оральный алкилирующий агент, относящийся ко второму поколению производных имидазолтетразина. Он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и в физиологических условиях подвергается спонтанному гидролизу с превращением в активный метаболит монометилтриазеноимидазолкарбоксамид, который в свою очередь распадается на аминоксидимидазолкарбоксамид и ион метилдиазония. Этот активный ион осуществляет перенос метильных групп на ДНК, чем и обусловлен противоопухолевый эффект темозоломида. Метилирование ДНК осуществляется в N⁷- и O⁶-позициях гуанина и O³-позиции аденина. Хотя метилирование в O⁶-позиции гуанина составляет лишь 9% от всего количества метилированных позиций, именно это повреждение является наименее устранимым. При таком повреждении в цепь ДНК вместо цитозина встраивается тимидин. Это распознается системой клеточного контроля (mismatch repair

enzyme system), что приводит к остановке клеточного цикла в контрольной точке G₂/M и индукции апоптоза [1].

Однако метилирование в O⁶-позиции может быть устранено ферментом O⁶ — метилгуанин-ДНК-метилтрансферазой (MGMT). Фермент MGMT является белком репарации ДНК и играет важную роль в поддержании генетической стабильности. Утрата функции MGMT связана с увеличением риска повреждения ДНК, канцерогенезом и опухолевой прогрессией. В частности, этот механизм имеет значение в процессе трансформации глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) в АА и МГБ. Так, при нормальной экспрессии MGMT риск трансформации в течение 5 лет составляет 12,3%, а при отсутствии экспрессии — 51,4% ($p = 0,004$). При этом никакие другие факторы (возраст, пол, объем хирургического вмешательства, индекс пролиферации MIB-1, наличие ЛТ) не коррелируют с риском трансформации. Имеется тенденция к увеличению 10-летней выживаемости у больных ГНСЗ с экспрессией MGMT по сравнению с больными без экспрессии (71,8 и 58,3% соответственно), хотя эти различия статистически недостоверны ($p = 0,079$) [2]. Таким образом, при ГНСЗ экспрессия MGMT является благоприятным прогностическим фактором.

Совершенно иное значение имеет MGMT при ЗГ. Высокий уровень фермента ограничивает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическому действию алкилирующих препаратов и ухудшает результаты цитостатической терапии. Добавление темозоломида к ЛТ повышает выживаемость лишь в группе больных без экспрессии MGMT в опухоли. В MGMT-негативных клетках добавление темозоломида к ЛТ значительно увеличивает степень повреждения ДНК по сравнению с таковой при одной ЛТ. В то же время в MGMT-позитивных клетках добавление ингибитора MGMT O⁶-бензилгуанина повышает их

Для корреспонденции: Борисов Константин Евгеньевич — канд. мед. наук; e-mail: konstantin9671@rambler.ru

Таблица 1

Эффективность темозоломида при первом рецидиве злокачественных глиом

Автор	Число больных	Противоопухолевый ответ	Выживаемость
M. Ziobro и соавт. [10]	51 (47% — МГБ, 53% — АА)	OR — 13%, SD — 36% Субъективное улучшение — 58%	МГБ: OS-12 — 22%, mOS — 9,2 мес АА: OS-12 — 50%, mOS — 12,4 мес
M. Bower и соавт. [11]	103	OR — 11%, SD — 47%	mPFS — 4,6 мес
M. Harris и соавт. [12]	56	OR — 27%, SD — 32%	
M. Brada и соавт. [13]	138 (93% — МГБ)	OR — 8%, SD — 45%	PFS-6 — 18%, mPFS — 2,1 мес mOS — 5,4 мес
S. Chang и соавт. [14]	213 (67% — WHO IV, 33% — WHO III)	МГБ: OR — 16%, SD — 30% АА: OR — 16%, SD — 51%	МГБ: PFS-6 — 18%, mOS — 32 нед (7,3 мес) АА: PFS-6 — 41%, mOS — 49 нед (11,3 мес)
W. Yung и соавт. [15]	162 (111 — АА или АОА)	OR — 35% (CR — 8%, PR — 27%), SD — 26%	PFS-6 — 46%, PFS-12 — 24%, mPFS — 5,4 мес OS-6 — 75%, OS-12 — 56%, mOS — 13,6 мес
R. Nishikawa и соавт. [16]	32 — АА	OR — 34%, KOP — 91%	PFS-6 — 40,6%, mPFS — 4,1 мес
W. Yung и соавт. [6]	112 — МГБ	PR — 5,3%, KOP — 45,6%	PFS-6 — 21%, mPFS — 12,4 нед (2,85 мес) OS-6 — 60%

чувствительность к темозоломиду и облучению. Эти данные свидетельствуют о ценности MGMT как специфического предиктора чувствительности больных глиомами к алкилирующим агентам в целом и к темозоломиду в частности.

Однако широкое использование иммуногистохимического определения этого фермента ограничено гетерогенностью MGMT-экспрессии, высоким уровнем этого фермента в окружающих клетках микроглии, лимфоцитах, кровеносных сосудах. Более предпочтительным является определение методом ПЦР статуса гена-промотора MGMT. Метилирование гена-промотора приводит к его инактивации [3].

В случаях, когда не удается получить образец опухолевой ткани для определения MGMT-статуса, можно определить метилирование сывороточной ДНК методом ПЦР, поскольку наблюдается высокая конкордантность между метилированием сывороточной и тканевой ДНК ($p < 0,0001$). В то же время определение самого фермента MGMT в сыворотке крови иммуногистохимическим методом не является информативным [4].

Темозоломид при рецидивах ЗГ

Изначально темозоломид применялся при рецидивах ЗГ после предшествующего оперативного и лучевого лечения. В табл. 1 обобщены данные об эффективности препарата при лечении данной категории больных. При МГБ объективный ответ (overall response — OR) наблюдался у 5,3—16% больных, стабилизация заболевания (stabilization of disease — SD) — у 30—45%, т. е. у половины больных удалось достичь контроля опухолевого роста (KOP) средней длительностью 2 мес. Общая продолжительность жизни при этом составила 5,4—9,2 мес. Противоопухолевая активность темозоломида оказалась ненамного выше (5,3—16% против 6%) по сравнению с контролем, который содержал результаты 8 клинических исследований II фазы (225 больных с

МГБ и 150 больных с АА) [5]. Лишь в рандомизированном исследовании W. Yung и соавт. [6] отмечено некоторое преимущество темозоломида перед прокарбазином, что проявилось увеличением безрецидивной выживаемости почти на месяц и общей выживаемости на 1,5 мес, хотя последнее различие не достигло статистической значимости (табл. 2).

В небольшом исследовании Z. Qian и соавт. [7] оценивалась монотерапия темозоломидом и CCNU при рецидивах ЗГ. OR наблюдался у 35,7% больных, получавших темозоломид, и у 9,1% больных, получавших CCNU ($p < 0,01$). Правда, при сравнении темозоломида не с монотерапией прокарбазином или CCNU, которая применяется при глиомах достаточно редко, а с гораздо более распространенной схемой PCV (прокарбазин, CCNU, винкристин) никаких преимуществ темозоломида по показателям выживаемости выявлено не было (HR = 0,91; $p = 0,35$) [8, 9]. Тем не менее лечение темозоломидом было существенно менее токсичным и более благоприятным с позиций влияния на качество жизни пациентов, и в итоге результаты, полученные W. Yung, стали базовыми показателями, с которыми сравнивают новые препараты и схемы лечения.

При АА результаты применения темозоломида были несколько лучше, чем при МГБ: 16—35% больных ответили на терапию, а KOP достигал 61—91%. Выживаемость также более длительная, больные в среднем жили около 1 года, в том числе 4,1—5,4 мес без признаков рецидива. По сравнению с историческим контролем [5] темозоломид выигрывает по показателям OR (16—35% против 14%), 6-месячной безрецидивной выживаемости (progression-free survival — PFS-6 — 46% против 31%) и медиане общей выживаемости (overall survival — mOS — 13,6 мес против 11 мес).

В целом при лечении первого рецидива ЗГ темозоломид в монотерапии показал скромные результаты, сопоставимые с ре-

Таблица 2

Сравнение эффективности темозоломида и прокарбазина при первом рецидиве МГБ

Показатель	Темозоломид	Прокарбазин	<i>p</i>
PR, %	5,3	5,3	
KOP, %	45,6	32,7	0,049
PFS-6, %	21	8	0,008
mPFS, нед	12,4	8,32	0,0063
OS-6, %	60	44	0,019
mOS, мес	7,3	5,8	> 0,05

Таблица 3

Эффективность темозоломида при втором рецидиве ЗГ

Автор	Число больных	Противоопухолевый ответ	Выживаемость
M. Teixeira и соавт. [17]	16 — МГБ		OS-12 — 16%, mOS — 6,5 мес
A. Brandes и соавт. [18]	42 — МГБ и АА	OR — 19% (CR — 4,7%, PR — 14,3%) SD — 21,4%	PFS-6 — 24%, PFS-12 — 8%, mTTP — 11,7 нед (2,7 мес)
S. Trent и соавт. [19]	32 — МГБ	OR — 0% Клиническое улучшение — 22%	OS-6 — 28%, mOS — 4 мес

Таблица 4

Результаты ХЛЛ впервые выявленной МГБ

Показатель	R. Stupp и соавт. [26]		H. Athanassiou и соавт. [28]	
	ЛТ (n = 286)	ЛТ + ХТ (n = 287)	ЛТ	ЛТ + ХТ
PFS-6, %	36,4	53,9	44,9	67,1
PFS-12, %	9,1	26,9	7,7	36,6
PFS-24, %	1,5	10,7		
mPFS, мес	5,0	6,9	5,2	10,8
OS-12, %	50,6	61,1	15,7	56,3
OS-24, %	10,4	26,5		
OS-60, %	1,9	9,8		
mOS, мес	12,1	14,6	7,7	13,4

зультатами лечения другими препаратами. Тем не менее, несмотря на отсутствие убедительных данных об увеличении общей выживаемости, темозоломид продемонстрировал улучшение безрецидивной выживаемости, которое в последнее время считается основным критерием эффективности лечения опухолей мозга.

Темозоломид использовался также при лечении второго рецидива ЗГ после ХТ первой линии препаратами нитрозомочевины (табл. 3).

Во второй линии лечения темозоломид в монорежиме характеризуется крайне невысокой активностью. ОР наблюдаются редко. Достаточно высокий уровень ОР (19%) в исследовании A. Brandes [18] объясняется включением в протокол больных с АА, имеющих лучший прогноз. Медиана OS при втором рецидиве ЗГ 4—6,5 мес. Тем не менее у части этой исключительно тяжелой категории больных удается достичь клинического улучшения, иногда даже в отсутствие положительной рентгенографической динамики.

Темозоломид при впервые выявленных ЗГ

После обнаружения противоопухолевой активности темозоломида при рецидивах ЗГ были предприняты попытки использования препарата в адьювантном режиме. Надо сказать, что злокачественные астроцитарные опухоли относятся к одним из наиболее устойчивых к ХТ новообразованиям. Несмотря на успехи хирургической техники и ЛТ, совершенствование этих методик не привело к радикальному увеличению выживаемости больных. Попытки улучшить показатели выживаемости путем добавления адьювантной ХТ в большинстве своем были разочаровывающими. В 26 клинических исследованиях выявлено либо отсутствие преимуществ, либо крайне незначительный выигрыш в выживаемости от добавления лекарственного компонента.

Однако в 1993 г. H. Fine и соавт. метаанализом 16 исследований, в большинстве из которых применялись препараты нитрозомочевины, подтвердили выгоду от назначения ХТ: абсолютное увеличение одногодичной выживаемости составило 10,1%, 2-годичной — 8,6%, что соответствовало относительному увеличению выживаемости соответственно на 23,4 и 52,4% [20]. В 2002 г. L. Stewart [21] путем метаанализа 12 рандомизированных клинических исследований подтвердил увеличение 2-годичной выживаемости с 15 до 20% у больных, получавших адьювантную ХТ. В этот метаанализ впервые были включены данные об адьювантном применении темозоломида, который продемонстрировал некоторое преимущество перед производными нитрозомочевины. Так, через 2 года не нуждались в лечении 17% больных, получавших темозоломид, в то время как среди получавших нитрозомочевину таких больных не было.

В исследовании A. Brandes и соавт. [22] сравнивалась адьювантная ХТ темозоломидом с терапией PCV у пожилых больных с МГБ. Медиана времени до прогрессирования у получавших темозоломид (10,7 мес) была достоверно выше, чем у леченых по схеме PCV (6,9 мес; $p = 0,0002$) и одной ЛТ (5,3 мес). OS у принимавших темозоломид (14,9 мес) была достоверно выше,

чем при одной ЛТ (11,2 мес; $p = 0,002$), но достоверно не отличалась от выживаемости леченых по схеме PCV. Гематологическая токсичность 3—4-й степени чаще встречалась при использовании схемы PCV, чем при использовании темозоломида.

При АА наблюдалась несколько иная картина. Тип адьювантной терапии (PCV или темозоломид) не имел значения ни для PFS, ни для OS, хотя токсичность темозоломида была существенно ниже [23].

Таким образом, темозоломид в адьювантном режиме способствовал улучшению результатов лечения больных с ЗГ, однако он не превзошел по показателю OS стандартную ХТ на основе нитрозомочевины, хотя и имел преимущества по длительности безрецидивного интервала и качеству жизни.

На основе сведений о потенцирующем действии темозоломида на эффективность ЛТ [24] была разработана методика одновременного ХЛЛ. В 2002—2003 гг. было проведено пилотное исследование в двух центрах, в котором участвовали 64 больных. Стандартный режим включал в себя хирургическое лечение с последующей ЛТ в дозе 60 Гр (30 × 2 Гр) с одновременным ежедневным приемом темозоломида (за час до сеанса ЛТ) в дозе 75 мг/м². После окончания ЛТ проводилось еще 6 курсов ХТ темозоломидом в дозе 150—200 мг/м² в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла. Медиана OS составила 15,7 мес, OS-12 и OS-24 — 58 и 31% соответственно [25]. Обнадешивающие результаты этого исследования II фазы побудили инициировать исследование III фазы (EORTC 26981/22981/NCIC CE.3), результаты которого показали преимущество комбинированной терапии по сравнению с одной ЛТ. Медиана PFS составила 6,9 мес в группе ХЛЛ и 5 мес при использовании только облучения ($p < 0,001$). Медиана OS была 14,6 и 12,1 мес, а 2-летняя выживаемость — 26 и 10% соответственно. Риск смерти при добавлении темозоломида снижался на 37% ($p < 0,001$). Результаты данного исследования послужили основой для нового стандарта сочетанного ХЛЛ с последующей адьювантной терапией МГБ [26].

В рамках исследования R. Stupp и соавт. [26] изучалась зависимость между MGMT-экспрессией и клиническим течением заболевания. Была проведена оценка статуса гена-промотора MGMT более чем у 200 пациентов. У 45% обнаружено метилирование MGMT-гена-промотора (mMGMT-gene). В этой группе больных комбинированное применение темозоломида и ЛТ обеспечивало mOS в 22 мес, OS-24 у 46% больных. В то же время при лечении лишь облучением mOS пациентов составляла только 15 мес, а 2 года пережили лишь 23% больных. При отсутствии метилирования гена-промотора MGMT прогноз был хуже. При использовании ЛТ mOS составила 12 мес, OS-24 — менее 2%. Добавление темозоломида почти не улучшило результаты лечения: mOS — 13 мес, OS — 24—14% (разница с предыдущими данными статистически недостоверна). При анализе времени до прогрессирования единственной группой больных, в которой отмечено статистически достоверное увеличение выживаемости, были пациенты с mMGMT-gene, получавшие комбинированное ХЛЛ [27].

Аналогичное исследование проведено H. Athanassiou и соавт. [28]. Всего было рандомизировано 130 пациентов (оценено 110), которым была назначена стандартная ЛТ (60 Гр за 30 фракций — 53 пациента) или же ЛТ в той же дозе с конкурентным назначением темозоломида 75 мг/м² в сутки на протяжении всего периода облучения и затем по 150 мг/м² с 1-го по 5-й и с 15-го по 19-й день каждого 28-дневного цикла. Всего проведено 6 адьювантных курсов монокимиотерапии (МХТ). Назначение темозоломида в таком режиме привело к увеличению дозовой плотности на 50% по сравнению со стандартной методикой. В группе ХЛЛ PFS-6 наблюдалась у 67,1%, а PFS-12 — у 36,6% больных с медианой 10,8 мес, в то время как в группе ЛТ эти показатели составляли 44,9, 7,7% и 5,2 мес соответственно ($p = 0,0001$). При ХЛЛ OS-12 наблюдалась у 56,3% больных с медианой OS 13,4 мес, а при одной ЛТ — лишь у 15,7% ($p < 0,0001$) с медианой 7,7 мес ($p < 0,0001$) (табл. 4).

Результаты ХЛЛ в исследовании H. Athanassiou и соавт. [28] оказались сопоставимыми с результатами исследования R. Stupp и соавт. [26]. Был сделан вывод о том, что увеличение дозовой

Сравнение эффективности ХЛЛ МГБ в зависимости от адъювантного назначения темозоломида

Показатель	ХЛЛ без адъювантной ХТ (<i>n</i> = 43; S. Combs и соавт. [31])	ХЛЛ + адъювантная ХТ (<i>n</i> = 32; G. Minniti и соавт. [32])
OS-12, %	48	37
mOS, мес	11	10,6
PFS-6, %	41	56
PFS-12, %	18	16
mPFS, мес	4	7

плотности на 50% не привело к дальнейшему увеличению выживаемости. Однако популяции больных существенно различались в двух исследованиях: в исследовании [28] у 42% больных была выполнена только биопсия опухоли, а удаление — у 58%, в то время как в исследовании EORTC [26] у 84% больных было произведено полное или частичное удаление опухоли, а биопсией ограничились лишь у 16%. Кроме этого, в исследовании [28] существенно выше был процент больных с KPS менее 80. Эти различия привели к тому, что выживаемость больных контрольной группы в исследовании H. Athanassiou и соавт. была всего 7,7 мес, что существенно ниже, чем в других аналогичных исследованиях. С другой стороны, различия между группами больных в безрецидивной выживаемости достигали 5,6 мес (у R. Stupp 1,9 мес), а в общей выживаемости — 5,7 мес (у R. Stupp 2,5 мес). Таким образом, однозначно утверждать, что интенсивность дозы темозоломида не имеет значения, не представляется возможным.

Не совсем ясным остается конкретный вклад конкурентной или адъювантной терапии в улучшение выживаемости пациентов, поскольку не проводилось прямых сравнительных исследований этих двух лечебных опций. Делать косвенные выводы можно по исследованиям, в которых не было адъювантного этапа лечения.

В небольшом исследовании S. Combs и соавт. [29] темозоломид назначался 53 больным МГБ лишь во время ЛТ в дозе 50 мг/м² без последующих адъювантных курсов. Медиана PFS составила 8 мес, а mOS — 19 мес. Авторы сделали вывод о том, что общая и безрецидивная выживаемость были такими же, как и при лечении в стандартном режиме.

T. Sridhar и соавт. [30] сообщили, что больные, которые получали ХЛЛ (с дозой темозоломида 75 мг/м² в сутки) без последующей адъювантной терапии имели mOS 17 мес и OS-24 18%, что вполне сопоставимо с данными EORTC и подтверждает мнение о том, что именно одновременное ХЛЛ, а не адъювантное назначение препарата способствует увеличению выживаемости.

Интересно сравнить результаты двух исследований у пожилых больных с МГБ (табл. 5). S. Combs и соавт. [31] проводили таким больным только ХЛЛ без последующей адъювантной терапии. В течение года оставались живы 48% больных, mOS составила 11 мес, причем у пациентов, которым была выполнена полная резекция опухоли, — 18 мес, а при субтотальной резекции — 16 мес. Медиана PFS составила 4 мес (PFS-6 41%, PFS-12 18%). Эти результаты практически совпадают с результатами исследования G. Minniti и соавт. [32], в котором пожилые больные получали стандартное ХЛЛ с последующими адъювантными курсами темозоломида. При этом OS-12 наблюдалась у 37% больных с медианой 10,6 мес, PFS-6 — у 56%, PFS-12 — у 16% больных с медианой 7 мес. Отмечена тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости при дополнительном назначении адъювантной ХТ, однако на общей выживаемости это никак не сказалось.

Все эти примеры показывают, что ведущую роль в увеличении выживаемости при ХЛЛ имеет все же конкурентное, а не адъювантное назначение темозоломида.

Однако в одном небольшом исследовании высказана другая точка зрения. V. de Sanctis и соавт. [33] сравнили группу больных, которым было проведено стандартное ХЛЛ и последующая адъювантная терапия, с группой больных, которые получали лишь облучение с последующей адъювантной терапией, и не обнаружили различий в выживаемости (18 мес против 17,4 мес). Было показано, что добавление темозоломида улучшает результаты лечения по сравнению с историческим контролем (только ЛТ), однако конкурентное назначение темозоломида не имеет преимуществ перед адъювантным.

Так или иначе ответить на вопрос о преимуществах конкурентного или адъювантного назначения темозоломида или того и другого вместе можно только после проведения крупных рандомизированных исследований.

Вопрос о том, превосходит ли темозоломид другие препараты в режиме ХЛЛ, остается открытым. Ранее было сказано, что

при назначении в адъювантном режиме после хирургического и лучевого лечения темозоломид превосходит схему PCV по показателю PFS (10,7 мес против 6,9 мес; $p = 0,0002$), но не показывает достоверного улучшения по показателю OS [22]. Прямое сравнение темозоломида с другими препаратами в режиме ХЛЛ не проводилось, однако было проведено не прямое ретроспективное сравнение темозоломида и BCNU, которое показало, что mOS была больше при лечении темозоломидом, чем BCNU (15,9 мес против 11,5 мес; $p < 0,02$), а различий в PFS между препаратами нет. При этом треть больных, леченых темозоломидом, получила после рецидива "спасательную" терапию бевацизумабом и иринотеканом. При исключении этих пациентов из анализа преимуществ в выживаемости в группе темозоломида не было. Авторы делают вывод о том, что выигрыш в выживаемости у пациентов, получавших темозоломид, в значительной степени обусловлен не лучшим КОР, а доступностью альтернативных режимов "спасательной" терапии [34].

В исследовании А. Ю. Штефан [35] были представлены результаты ХЛЛ 3Г с использованием тенипозидом. При этом mPFS при МГБ составила 6,9 мес, а mOS — 12,9 мес, что сопоставимо с результатами ХЛЛ на основе темозоломида. Использование капецитабина в режиме ХЛЛ (625 мг/м² 2 раза в день параллельно ЛТ и затем с 1-го по 14-й день каждые 3 нед) обеспечило медиану времени до прогрессирования (time to progression — TTP) 247 дней (8,1 мес) и медиану OS 367 дней (12,1 мес), т. е. меньше, чем при лечении темозоломидом.

Таким образом, темозоломид оказывает сопоставимое с другими традиционными препаратами эффективное действие, а в ряде случаев дает лучшие результаты, особенно по показателям PFS и качества жизни, хотя существенного увеличения OS не наблюдалось.

Темозоломид в комбинации с другими препаратами

Отсутствие у темозоломида весомых преимуществ послужило основанием для попыток усилить действие препарата путем его комбинации с другими противоопухолевыми средствами. В опытах *in vitro* был обнаружен выраженный синергизм при сочетании темозоломида с цисплатином, а также с ингибиторами топоизомеразы I и II (иринотеканом, топотеканом, липосомальным доксорубицином). По-видимому, синергизм алкилирующих препаратов с ингибиторами топоизомеразы объясняется тем, что они, связывая топоизомеразу, блокируют репарацию ДНК, повреждение которой было индуцировано алкилирующими агентами [36].

Комбинация темозоломида и цисплатина привлекла внимание из-за способности цисплатина снижать активность MGMT *in vitro*. В небольшом исследовании C. Valana и соавт. [37] сравнивалась комбинация темозоломида с цисплатином и монотерапия BCNU. Предполагалось, что наличие не-mMGMT-gene приведет к резистентности к BCNU, но не повлияет на эффективность темозоломида из-за добавления к нему цисплатина. КОР был достигнут у 90,9% больных с mMGMT-gene и у 35,7% больных с не-mMGMT-gene ($p = 0,01$). Медиана TTP составила 29,9 и 15,7 нед соответственно ($p = 0,006$). При этом у больных, получавших BCNU, имелась статистически значимая корреляция в пользу mMGMT-gene-статуса, а у больных, получавших

Таблица 6

Эффективность комбинаций темозоломида с другими препаратами при рецидивах МГБ

Автор	Комбинация с препаратом	Характеристика больных	Противоопухолевый ответ	Выживаемость
W. Yung и соавт. [6]	Монотерапия TMZ	112 — МГБ, рецидив	OR (PR) — 5,3% KOP — 45,6%	PFS-6 — 21%, mPFS — 12,4 нед (2,85 мес) OS-6 — 60%, mOS — 7,3 мес
S. Chua и соавт. [41]	Келикс 40 мг/м ² 1 раз в 28 дней + TMZ	22 — МГБ, рецидив	OR — 19% (CR — 5%, PR — 14%) KOP — 69%	PFS-6 — 32%, mPFS — 13,9 нед (3,2 мес) mOS — 8,2 мес
A. Brandes и соавт. [39]	CDDP 75 мг/м ² 1 раз в 4 нед + TMZ	50 — МГБ, рецидив	OR — 20,4% (CR — 2%, PR — 18,4%)	PFS-6 — 34% mPFS — 18,4 нед
M. Gruber и соавт. [43]	Иринотекан 125 мг/м ² в 6, 13, 20-й дни или 350 мг/м ² в 6-й день каждые 4 нед + TMZ	18 — МГБ, рецидив	OR — 27,8% (CR — 11,1%, PR — 16,7%) KOP — 83%	PFS-6 — 39%, mPFS — 24 нед
M. Groves и соавт. [50]	Талидомид + TMZ	44 — МГБ, рецидив	OR — 7%	PFS-6 — 24%, mPFS — 15 нед
M. Groves и соавт. [51]	Маримастат 50 мг с 8-го по 28-й день каждые 4 нед + TMZ	44 — МГБ, рецидив		PFS-6 — 39%, mPFS — 17 нед, mOS — 45 нед (10,3 мес)

темозоломид с цисплатином, не наблюдалось корреляции между mMGMT-gene-статусом и ответом на лечение, что подтвердило исходное предположение.

В исследовании II фазы GENOM [38] изучалась послеоперационная (адьювантная) терапия впервые выявленных больных МГБ темозоломидом (200 мг/м² с 1-го по 5-й день каждые 4 нед) в комбинации с цисплатином (100 мг/м² в день каждые 4 нед). Всего проводилось 3 курса ХТ с последующей ЛТ в дозе 60 Гр. Эффективность комбинации составила 45%, в том числе 7,5% CR и 37,5% PR. Эффект наблюдался у 33,4% больных, у которых была выполнена биопсия опухоли, и у 52% больных с частичной резекцией опухоли. Медиана OS равнялась 12,5 мес. Гематологическая токсичность наблюдалась у 37,5% пациентов, что потребовало отсрочки начала 18,2% очередных курсов и редукции дозы у 9,6% курсов полихимиотерапии (ПХТ). В данном случае эффективность комбинации темозоломида и цисплатина не была выше, чем при стандартном ХЛЛ.

Эта же комбинация изучалась при первом рецидиве МГБ после проведенного ранее хирургического и лучевого лечения. Цисплатин вводился в дозе 75 мг/м² в 1-й день каждые 4 нед, темозоломид 130 мг/м² — однократно, затем — 70 мг/м² каждые 12 ч 9 доз (со 2-го по 6-й день каждые 4 нед). В случае отсутствия токсичности доза темозоломида повышалась до 200 мг/м² в сутки. PFS-6 составила 34%, PFS-12 — 4% при медиане 18,4 нед. Частота OR 20,4%, в том числе CR у 2% больных и PR у 18,4%. Гранулоцитопения 3—4-й степени наблюдалась на 7,9% курсов, тромбоцитопения 3—4-й степени — на 4% курсов, нейротоксичность — у 6% больных [39].

При рецидиве ЗГ у больных, получавших ранее хирургическое, лучевое и лекарственное лечение с включением препаратов платины и нитрозомочевины, комбинация цисплатина (40 мг/м² в 1-й и 2-й дни каждые 4 нед) и темозоломида (200 мг/сут со 2-го по 6-й день каждые 4 нед) позволила достичь PR у 18,8% больных и SD у 39,9% (KPO у 58,7%). PFS-6 составила 52%, а PFS-12 — 15% с медианой 33 нед, в том числе при МГБ 35, 13,8% и 21,3 нед, а при АА 69, 17,3% и 39,5 нед соответственно. Нейтропения 4-й степени наблюдалась у 15% больных, тромбоцитопения 4-й степени — у 12% [40].

Сравнение последних двух исследований [39, 40] показывает, что комбинация равноэффективна у больных без предшествующей ХТ и у больных, получавших ранее препараты нитрозомочевины. Это свидетельствует о том, что комбинация темозоломида и цисплатина может быть предложена для пациентов с прогрессирующим, лечившихся препаратами нитрозомочевины.

При использовании комбинации темозоломида в стандартной дозе с липосомальным доксорубицином (келикс) в дозе 40 мг/м² в 1-й день каждые 4 нед у больных МГБ с прогресси-

рованием заболевания после проведенного ранее комбинированного хирургического и лучевого лечения был получен CR опухоли у 5% больных, PR у 14% и SD у 50%. PFS-6 наблюдалась у 32% больных с медианой 3,2 мес, mOS 8,2 мес. Нейтропения и тромбоцитопения 3—4-й степени отмечены у 18% больных, сыпь и реакция гиперчувствительности на келикс — у 14% [41]. В аналогичном исследовании M. Glas и соавт. [42] mOS составила 10 мес. Таким образом, несмотря на скромный объективный эффект, данная комбинация обеспечила KOP у большинства пациентов. По сравнению с монотерапией темозоломидом в исследовании W. Yung и соавт. [6], в котором KOP составил 45,6%, PFS-6 — 21%, а mOS — 7,3 мес, комбинация препаратов привела к определенному увеличению выживаемости.

Комбинация темозоломида и иринотекана при рецидивах ЗГ обеспечила уровень OR от 14 до 28% [43]. При этом KOP наблюдался у 83% больных с МГБ (CR 11%, PR 17%, SD 55%). PFS-6 была отмечена у 39% больных с медианой 24 нед. Среди больных с анапластическими глиомами WHO-III KOP наблюдался у всех больных (!) по частоте CR 21% и PR 14%. PFS-6 наблюдалась у 71% больных с медианой 29 нед. Токсичность была умеренной с частотой нейтропении 4-й степени 3% и тромбоцитопении 4-й степени 6%. В то же время использование данной комбинации параллельно с послеоперационной ЛТ обеспечило mOS лишь на уровне 12,8 мес, было сопряжено с неоправданно высокой токсичностью и к дальнейшему применению не рекомендовано [44].

Предпринимались попытки комбинации темозоломида с другими препаратами, используемыми при ЗГ, в частности с прокарбазином. E. Newlands и соавт. [45] при использовании этой схемы получили OR у 36% ранее нелеченных больных, но лишь у 57% из них была МГБ, а у 43% — АА и ГНСЗ. В комбинации с CCNU темозоломид обеспечил PFS-6 у 61,3% больных МГБ, а mOS достигла 22,6 мес [46].

Изучалось сочетание темозоломида с некоторыми таргетными препаратами, в частности с антиангиогенным препаратом талидомидом. В исследовании F. Baumann и соавт. [47], где указанная комбинация назначалась в качестве адьювантной ХТ, KOP отмечался у 68% больных (но OR лишь у 8%), mPFS составила 36 нед (8,3 мес), а mOS — 103 нед (23,7 мес). Однако в других исследованиях такие высокие показатели выживаемости не были подтверждены. M. Riva и соавт. [48] сравнили адьювантную МХТ темозоломидом с комбинацией темозоломида и талидомида. ПХТ не привела к увеличению выживаемости по сравнению с МХТ темозоломидом (mOS 13 мес против 12 мес), при этом токсичность комбинации оказалась выше. В другом исследовании S. Kesagi и соавт. [49] в качестве адьювантной ХТ у больных с МГБ использовалась комбинация темозоломида, талидомида и целекоксига. KOP наблюдался у 67% больных (PR

11%, SD 56% больных). Медиана PFS составила 5,9 мес, а медиана OS — 12,6 мес, что также не превзошло результаты монотерапии темозоломидом.

При рецидиве МГБ использование комбинации темозоламида и талидомида вызывало ОР у 7%, PFS-6 лишь у 24% больных (медиана 15 нед), на основании чего было сделано заключение об отсутствии преимуществ комбинации перед монотерапией темозоломидом [50].

Ингибитор матриксных металлопротеиназ маримастан в опытах *in vitro* показал способность подавлять инвазию клеток глиобластомы, в связи с чем была предпринята попытка его комбинации с темозоломидом с целью повышения активности последнего. Такая комбинация при рецидивах МГБ обеспечила PFS-6 у 39% больных, PFS-12 у 16% при медиане 17 нед (3,9 мес) и mOS 45 нед (10,3 мес). При рецидивах АА ОР наблюдался у 7% больных, PFS-6 48% с медианой 24 нед (5,5 мес). В целом эти данные мало отличаются от таковых при монотерапии темозоломидом, при этом назначение маримастана у 47% больных осложнилось суставными болями, из-за которых 11% больных вынуждены были прекратить лечение [51].

В табл. 6 суммированы данные о применении комбинаций темозоломида с другими препаратами при рецидивах МГБ.

При впервые выявленных МГБ также предпринимались попытки усилить эффективность стандартного ХЛЛ путем добавления к темозоломиду различных препаратов, в частности сорафениба (400 мг 2 раза в день), эрлотиниба. К сожалению, в большинстве случаев такая терапия не превосходила результат монотерапии темозоломидом. Однако по данным The New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) Consortium ретроспективный анализ четырех исследований со сходным дизайном, в которых проводилось стандартное ХЛЛ с темозоломидом ($n = 84$) или стандартное ХЛЛ дополнялось такими препаратами, как talampanel (ингибитор рецепторов глутамата в ЦНС, $n = 72$), roly-ICLC (иммуностимулятор, $n = 97$) или силентитид (ингибитор интегриновых рецепторов, $n = 112$), показал, что среди больных, получавших только темозоломид, результаты были одинаковы в исследованиях NABTT и EORTC [26], но при добавлении к темозоломиду указанных выше препаратов наблюдалось существенное увеличение выживаемости, а именно OS-12 — 81%, OS-24 — 37%, mOS — 19,6 мес по сравнению с OS-12 — 61%, OS-24 — 27%, mOS — 14,6 мес в исследовании EORTC, т. е. риск смерти снизился на 37% за 2 года [52].

Режимы назначения темозоломида

Как известно, резистентность к темозоломиду обусловлена активностью фермента репарации ДНК MGMT. Поскольку MGMT относится к суицидальным ферментам, т. е. инактивируется после каждой реакции, можно надеяться на преодоление резистентности к темозоломиду после истощения запасов фермента. Ранние исследования показали, что длительное применение темозоломида более эффективно, чем его однократный прием в соответствующей дозе [53]. В связи с этим предприняты попытки пролонгации приема темозоломида выше стандартных 5 дней и/или увеличения дозовой плотности с целью подавления активности MGMT. Наиболее часто применяются такие методики: темозоломид назначается в дозе 75—175 мг/м² с 1-го по 7-й и с 15-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла (7 days on/7 days off) или по 85—125 мг/м² с 1-го по 21-й день (21 days on/7 days off). Оба режима обеспечивают двукратное повышение дозовой плотности по сравнению со стандартной 5-дневной схемой. Первый режим снижает уровень MGMT на 72% к 8-му дню, однако за неделю отдыха активность MGMT восстанавливается до 55% от исходной. Второй режим вызывает сходные изменения в активности MGMT к 14-му дню, и этот уровень сохраняется до 21-го дня [54]. К сожалению, до сих пор окончательно не установлено, имеют ли альтернативные режимы преимущества перед стандартным лечением по степени подавления активности MGMT и клинической эффективности. Данные одноцентровых исследований весьма противоречивы, а крупных сравнительных многоцентровых исследований не проводилось.

Наибольший опыт применения альтернативных режимов приема темозоломида имеется при лечении рецидивов ЗГ.

Режим 7 days on/7 days off изучался S. Wong и соавт. [55]. При использовании данного режима CR был получен у 4% больных, PR — у 16%, SD — у 40%, PFS-6 составила 56%. В исследовании A. Wick и соавт. [56] у больных с МГБ PFS-6 достигнута у 43,8% больных с медианой 24 нед (5,5 мес), что вдвое больше, чем в исследовании W. Yung [6], а mOS составила 38 нед (8,7 мес). Гематологическая токсичность отмечалась лишь на 2,6% курсов ХТ. Интересно, что в этом исследовании не отмечено статистически значимой корреляции между MGMT-gene-статусом и выживаемостью (mPFS 27 нед против 19 нед; $p = 0,22$). Другими словами, такой дозоплотный режим при меньшей токсичности может быть активен и при неметилированном статусе гена-промотора MGMT.

Небольшое исследование A. D'Amico и соавт. [57] — единственное, в котором напрямую сравнивались дозоплотный 7 days on/7 days off и стандартный 5-дневный режимы, продемонстрировало преимущества альтернативной схемы: медиана OS составила 21 мес, а при стандартном назначении — лишь 14 мес.

Режим 21 days on/7 days off изучали A. Brandes и соавт. [58]. У 33 больных с рецидивной МГБ, не получавших ранее ХТ, PFS-6 составила 30%. Темозоломид при этом использовался в дозе 75 мг/м² и хорошо переносился; лишь у 18% больных наблюдалась лимфопения 3-й степени. Случаев тромбоцитопении 3—4-й степени и оппортунистических инфекций (пневмоцистная пневмония) не наблюдалось. В аналогичном исследовании B. Neyns и соавт. [59] темозоломид применялся в дозе 100 мг/м² у больных с глиомами WHO-III. Использование такого режима позволило добиться КРО у 80% больных (13% PR, 67% SD), PFS-6 — у 56%, mOS составила 12,9 мес, что сопоставимо со стандартным 5-дневным режимом. Лимфопения 3—4-й степени наблюдалась у 100% больных, это подтвердило, что оптимальной дозой в 21-дневном курсе является 75 мг/м².

H. Strik и соавт. [60] предложили пролонгированную схему для лечения больных с рецидивированием после предшествующей терапии темозоломидом. В этой схеме темозоломид применялся в дозе 100 мг/м² с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла у 21 больного с рецидивными МГБ (18) и АА (3). У больных с низкими показателями крови режим приема препарата был изменен: темозоломид назначался с 1-го по 5-й день каждого 7-дневного цикла, что значительно улучшило переносимость препарата. По такой схеме пролечено 19 больных: 13 с МГБ, 2 с АА, 4 с глиомой WHO-II. Эффективность терапии составила 22%, в том числе CR у 11% больных, PR еще у 11%, SD наблюдалась у 39% больных, прогрессирование — у 39%, PFS-6 — у 38,8% больных, mOS составила 17,9 мес, в том числе выживаемость после развития рецидива — 34,8 нед (8 мес). При оценке MGMT-статуса было обнаружено, что частота ответов не различалась у больных с метилированным и неметилированным геном-промотором MGMT. Кроме этого, отмечено, что режим 5/7 обладает меньшей токсичностью и может быть рекомендован пациентам с низким костно-мозговым резервом. T. Jauch и соавт. [61] провели ретроспективный анализ лечения 45 больных (у 23 МГБ, у 22 АА) с прогрессированием после стандартного ХЛЛ. Большинству из них повторно был назначен темозоломид в стандартном режиме, но некоторым — в альтернативных дозоплотных режимах (150 мг/м² в режиме 7/7 у 7 больных, 75 мг/м² в режиме 21/7 у 4 больных, 50 мг/м² в ежедневном режиме без перерывов у 7 больных). У 67% больных, получавших дозоплотные режимы, был достигнут КОР. PFS-6 наблюдалась у 41% больных с МГБ и у 43% больных с АА. Таким образом, было сделано важное заключение, что дозоплотные режимы приема темозоломида могут быть эффективны даже у ранее леченых темозоломидом пациентов, что связано, видимо, с перманентным подавлением фермента MGMT и преодолением резистентности к алкилирующим препаратам.

Эти данные послужили основанием для инициации исследования RESCUE [62], в котором больных с ЗГ после прогрессирования опухоли при стандартном 5-дневном режиме переводились на постоянный прием темозоломида в дозе 50 мг/м² в сутки без перерывов. Больные были разделены на 4 группы: группа А — больные

с рецидивной АА, группа В1 — больные с МГБ с прогрессированием в первые 3—6 мес адьювантной терапии темозоломидом, группа В2 — больные с МГБ с прогрессированием после 6 мес адьювантной терапии, группа В3 — больные с МГБ с прогрессированием через некоторое время после прекращения адьювантного лечения (интервал без лечения составлял 2—10 мес, в среднем 3 мес). При АА PR был достигнут у 14% больных и SD еще у 43%. При этом PFS-6 наблюдалась у 35,7% больных, а OS-12 — у 60,7%. У больных МГБ PFS-6 составила 23,9%, но эффективность сильно различалась по группам. Наибольшая выживаемость наблюдалась при позднем рецидиве (группа В3: PFS-6 — 35,7%, OS-12 — 28,6%) и при раннем рецидиве (группа В1: PFS-6 — 27,3%, OS-12 — 27,3%), наименьшая выживаемость — при промежуточных сроках рецидива (группа В2: PFS-6 — 7,4%, OS-12 — 14,8%). Тошнота и рвота при таком режиме отмечались менее чем у 5% больных. Других видов токсичности не наблюдалось.

Аналогичные результаты были получены в исследовании D. Kong и соавт. [63]. PFS-6 наблюдалась у 32,5% больных, а OS-6 — у 56%. Таким образом, режим постоянного приема темозоломида по эффективности сопоставим с другими режимами второй линии и даже превосходит их при очень хорошей переносимости.

Изучались и другие дозоплотные режимы темозоломида, в частности 200—350 мг/м² с 1-го по 3-й и с 14-го по 16-й день каждые 4 нед (Vera K. и соавт., 2004), 75 мг/м² с 1-го по 42-й день каждые 70 дней (Khan R. и соавт., 2002), 75 мг/м² с 1-го по 49-й день каждые 77 дней (Wen P. и соавт., 2005), которые не превосходили результаты стандартного режима назначения темозоломида при рецидивах ЗГ.

Несмотря на то что альтернативные режимы приема темозоломида зарекомендовали себя как эффективная лечебная опция при рецидивной МГБ, этого нельзя сказать про их использование у первичных больных в режиме ХЛЛ. В большинстве исследований дозоплотные режимы ХЛЛ не превосходили результаты стандартного режима (Caroli M. и соавт., 2007; Montemaggi P. и соавт., 2005; Clarke J. и соавт., 2007; Dall'oglio и соавт., 2008). Тем не менее и здесь есть некоторые интересные находки. Так, G. D'Agostino и соавт. [64] сравнивал стандартное конкурентное назначение темозоломида в дозе 75 мг/м² на всем протяжении ЛТ с его назначением в той же дозе, но только 5-дневными курсами на 1-й и последней неделях облучения (всего 10 дней вместо 42). Несмотря на 4-кратное снижение суммарной дозы темозоломида, на результатах лечения этот никак не отразилось. Медиана OS на стандартном режиме ХЛЛ составила 19 мес, а на "облегченном" — 21 мес. При этом с 27 до 3% уменьшилась частота побочных эффектов 3—4-й степени.

Заключение

В последнее время темозоломид стал стандартом ХТ рецидивов злокачественных астроцитарных глиом, а также (в комбинации с ЛТ) первичной МГБ. Тем не менее при использовании препарата остается немало вопросов. Большинство исследователей сходится во мнении, что наибольший вклад в увеличение выживаемости больных с первичной МГБ вносит конкурентное назначение темозоломида параллельно с ЛТ, а не его адьювантное применение. Однако с уверенностью ответить на этот вопрос, так же как и на вопрос об оптимальной длительности адьювантного приема препарата, можно будет только после проведения рандомизированных исследований.

Комбинации темозоломида с другими препаратами пока не являются стандартами терапии, однако наблюдаемый синергизм с препаратами платины, ингибиторами топоизомеразы, антиангиогенными препаратами и ингибиторами интегринных рецепторов в ряде случаев обеспечивают существенное повышение безрецидивной, а иногда и общей выживаемости, что может способствовать разработке новых схем ПХТ взамен МХТ темозоломидом.

Есть сведения, что различные пролонгированные и/или дозоплотные режимы назначения темозоломида могут быть полезны при первичной или вторичной резистентности к препарату за счет истощения запасов MGMT, однако это тоже требует подтверждения в рандомизированных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roos W. P., Batista L. F., Naumann S. C. et al. // *Oncogene*. — 2007. — Vol. 26. — P. 186—197.
2. Nakasu S., Fukami T., Jito J., Matsuda M. // *Surg. Neurol.* — 2007. — Vol. 68, N 6. — P. 603—608.
3. Qian C. C., Brent T. P. // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 3672—3677.
4. Balaña C., Carrato C., Ramirez J. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2008. — Abstr. 2037.
5. Wong E. T., Hess K. R., Gleason M. J. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 8. — P. 2572—2578.
6. Yung W. K., Albright R. E., Olson J. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 83. — P. 588—593.
7. Qian Z. Z., Wang H. Q., Liu X. M. et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 89, N 29. — P. 2059—2062.
8. Kapelle A. C., Postma T. J., Taphoorn M. J. B. et al. // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 118—120.
9. Brada M., Stenning S., Gabe R. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 30. — P. 4601—4608.
10. Ziobro M., Rolski J., Grela-Wojewoda A. et al. // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2008. — Vol. 42, N 3. — P. 210—215.
11. Bower M., Newlands E. S., Bleeher N. M. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 40, N 6. — P. 484—488.
12. Harris M. T., Rosenthal M. A., Ashley D. L., Cher L. // *J. Clin. Neurosci.* — 2001. — Vol. 8, N 4. — P. 325—327.
13. Brada M., Hoang-Xuan K., Rampling R. et al. // *Ann. Oncol.* — 2001. — Vol. 12, N 2. — P. 259—266.
14. Chang S. M., Theodosopoulos P., Lamborn K. et al. // *Cancer.* — 2004. — Vol. 100, N 3. — P. 605—611.
15. Yung W. K., Prados M. D., Yaya-Tur R. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 9. — P. 2762—2771.
16. Nishikawa R., Shibui S., Maruno M. et al. // *Gan To Kagaku Ryo-ho.* — 2006. — Vol. 33, N 9. — P. 1279—1285.
17. Teixeira M. M., Garcia I., Portela I. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* — 2002. — Vol. 22, N 1. — P. 19—22.
18. Brandes A. A., Ermani M., Basso U. et al. // *Oncology.* — 2002. — Vol. 63, N 1. — P. 38—41.
19. Trent S., Kong A., Short S. C. et al. // *J. Neurooncol.* — 2002. — Vol. 57, N 3. — P. 247—251.
20. Fine H. A., Dear K. B. G., Loeffler J. S. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 8. — P. 2585—2597.
21. Stewart L. A. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1011—1018.
22. Brandes A. A., Vastola F., Basso U. et al. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97, N 3. — P. 657—662.
23. Brandes A. A., Nicolardi L., Tosoni A. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2006. — Vol. 8, N 3. — P. 253—260.
24. Wedge S. R., Porteous J. K., Glaser M. G. et al. // *Anticancer Drugs.* — 1997. — Vol. 8. — P. 92—97.
25. Stupp R., Dietrich P. Y., Ostermann Kraljevic S. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 1375—1382.
26. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 10. — P. 987—996.
27. Hegi M. E., Diserens A. C., Gorlia T. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 10. — P. 997—1003.
28. Athanassiou H., Synodinou M., Maragoudakis E. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 10. — P. 2372—2377.
29. Combs S. E., Gutwein S., Schulz-Ertner D. et al. // *Strahlenther. Onkol.* — 2005. — Bd 181, N 6. — S. 372—377.
30. Sridhar T., Gore A., Boiangiu I. et al. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. — 2009. — Vol. 21, N 1. — P. 19—22.
31. Combs S. E., Wagner J., Bischof M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 70, N 4. — P. 987—992.
32. Minniti G., De Sanctis V., Muni R. et al. // *J. Neurooncol.* — 2008. — Vol. 88, N 1. — P. 97—103.
33. De Sanctis V., Mazzarella G., Osti M. F. et al. // *Anticancer Drugs.* — 2006. — Vol. 17, N 8. — P. 969—975.
34. Vinjamuri M., Adumala R. R., Altaf R. et al. // *J. Neurooncol.* — 2009. — Vol. 91, N 2. — P. 221—225.

35. Штефан А. Ю. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением тенипозиды: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007.
36. Balzarotti M., Ciusani E., Calatozzolo C. et al. // *Oncol. Res.* — 2004. — Vol. 14, N 7—8. — P. 325—330.
37. Balana C., Ramirez J. L., Taron M. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9, N 4. — P. 1461—1468.
38. Balana C., Lopez-Pousa A., Berrocal A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 70, N 3. — P. 359—369.
39. Brandes A. A., Basso U., Reni M. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 9. — P. 1598—1604.
40. Silvani A., Eoli M., Salmaggi A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 66, N 1—2. — P. 203—208.
41. Chua A. L., Rosenthal M. A., Wong S. S. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2004. — Vol. 6, N 1. — P. 38—43.
42. Glas M., Koch H., Hirschmann B. et al. // *Oncology.* — 2007. — Vol. 72, N 5—6. — P. 302—307.
43. Gruber M. L., Buster W. P. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 33—38.
44. Fountzilias G., Karkavelas G., Kalogera-Fountzila A. et al. // *Anticancer Res.* — 2006. — Vol. 26, N 6. — P. 4675—4686.
45. Newland E. S., Foster T., Zaknoen S. // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 89. — P. 248—251.
46. Herrlinger U., Rieger J., Koch D. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 4. — P. 412—417.
47. Baumann F., Bjeljac M., Kollias S. S. et al. // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 67, N 1—2. — P. 191—200.
48. Riva M., Imbesi F., Beghi E. et al. // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27, N 2. — P. 1067—1071.
49. Kesari S., Schiff D., Henson J. W. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2008. — Vol. 10, N 3. — P. 300—308.
50. Groves M. D., Puduvalli V. K., Chang S. M. et al. // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 81, N 3. — P. 271—277.
51. Groves M.J. D., Puduvalli V. K., Conrad C. A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2006. — Vol. 80, N 1. — P. 83—90.
52. Grossman S. A., Ye X., Piantadosi S. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2010. — Vol. 16, N 8. — P. 2443—2449.
53. Newlands E. S., Stevens M. F. G., Wedge S. R. et al. // *Cancer Treat. Rev.* — 1997. — Vol. 23. — P. 35—61.
54. Tolcher A. W., Gerson S. L., Denis L. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1004—1011.
55. Wong S., Rosenthal M. A., Dowling A. et al. // *J. Clin. Neurosci.* — 2006. — Vol. 13, N 1. — P. 18—22.
56. Wick A., Felsberg J., Steinbach J. P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 22. — P. 3357—3361.
57. D'Amico A., Gabbani M., Dall'oglio S. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24 (suppl.). — P. 75s. — Abstr. 1572.
58. Brandes A. A., Tosoni A., Cavallo G. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 95. — P. 1155—1160.
59. Neyns B., Chaskis C., Joosens E. et al. // *Cancer Invest.* — 2008. — Vol. 26. — P. 269—277.
60. Strik H. M., Buhk J. H., Bock C. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2008. — Abstr. 13016.
61. Jauch T., Hau P., Bogdahn U. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25 (suppl.). — P. 83s. — Abstr. 2034.
62. Perry J. R., Belanger K., Mason W. P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 12. — P. 2051—2057.
63. Kong D. S., Lee J. I., Kim J. H. et al. // *Neuro-Oncology.* — 2010. — Vol. 12, N 3. — P. 289—296.
64. D'Agostino G., Balducci M., Anile C. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25 (suppl.). — P. 83s. — Abstr. 2035.

Поступила 20.08.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.345-006.6-085:277.3-036.8-07

М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин

МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БЕВАЦИЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Российский онкологический научный центр (дир. — акад. РАН М. И. Давыдов) им. Н. Н. Блохина, Москва

Данный обзор представляет результаты исследований, посвященных поиску клинических, инструментальных и молекулярных факторов прогноза эффективности бевацизумаба у пациентов преимущественно при диссеминированном раке толстой кишки.

Среди препаратов с ангиогенным механизмом действия доказанную активность при колоректальном раке демонстрирует лишь бевацизумаб. Однако в процессе лечения развивается резистентность опухоли, а ряд опухолей, по-видимому, первично не чувствительны к бевацизумабу.

Ключевые слова: рак толстой кишки, ангиогенез, бевацизумаб, маркеры эффективности терапии

MARKERS FOR THE EFFICIENCY OF BEVACIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH DISSEMINATED COLON CARCINOMA

M. Yu. Fedyanin, Tryakin A. A., Tyulyandin S. A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Among the drugs with angiogenic mechanism of action, only bevacizumab demonstrates proved activity against colorectal cancer. However, tumor resistance develops during its treatment and a number of tumors seem to be primarily susceptible to bevacizumab. This review gives the results of investigations for finding the clinical, instrumental, and molecular factors predicting the efficacy of bevacizumab in patients mainly with disseminated colon carcinoma.

Key words: colon carcinoma, bevacizumab, markers of therapy efficiency

Ангиогенез является одним из основных условий опухолевого роста и метастазирования. Воздействие на молекулярный путь сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) об-

Для корреспонденции: Федянин М. Ю. — канд. мед. наук, врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии; 115478, Москва, Каширское ш., 24

ладает значительным терапевтическим потенциалом при лечении злокачественных опухолей. В настоящее время одобрены к применению три таргетных препарата, воздействующих на ангиогенез: бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб. Доказанную активность при колоректальном раке демонстрирует лишь бевацизумаб. Его добавление к химиотерапии (ХТ) приводит к