

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Бевацизумаб (Авастин®) в терапии опухолей мозга. Обзор литературы.

Щербенко О.И.

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ,
г.Москва.*

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/sherb2_v12.htm

Статья опубликована 29 сентября 2012 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР»

Щербенко Олег Ильич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории детской рентгенорадиологии отдела лучевой терапии РНЦРР, тел\факс +7(499)128-0501, e-mail: Sherbenko@mail.ru

Резюме

Представлен обзор литературы, посвященный результатам использования Бевацизумаба (Авастина®) при опухолях головного мозга. Большинство опубликованных работ посвящено применению Бевацизумаба при рецидивах и резистентных формах злокачественных глиом у взрослых, и небольшое число посвящено использованию препарата в таких же ситуациях у детей и при первичном химиолучевом лечении глиом у взрослых. В результате применения Бевацизумаба достигнуто увеличение сроков жизни больных без прогрессирования опухоли, но рост показателей выживаемости получен только при использовании препарата в качестве лечебного комплекса первой линии в сочетании с другими химиопрепаратами и лучевой терапией. Бевацизумаб проявил способность уменьшать перитуморальный отек, снижая потребность в применении кортикостероидов. Осложнения в виде тромбофлебитов, кровоизлияний, артериальной гипертензии, замедленного заживления ран и миелодепрессии наблюдаются сравнительно редко и, как правило, не носят фатального характера. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований с применением Бевацизумаба при химиолучевом послеоперационном лечении первичных больных злокачественными глиомами.

Ключевые слова: *дети, опухоли мозга, Бевацизумаб (Авастин).*

Bevacizumab (Avastin®) in therapy of tumors of a brain.

Shcherbenko O. I., professor, doctor of medical sciences

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR)
of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

Summary

A review of the literature on the outcome of the use of Bevacizumab (Avastin®) - for brain tumors. Most published papers are devoted to the use of bevacizumab in recurrent and resistant forms of malignant gliomas in adults and a small number of dedicated use of the drug in the same situations in children and in primary chemoradiation therapy of gliomas in adults. As a result of Bevacizumab achieved lengthening of life of patients without tumor progression, but the increase in survival was obtained only when using the drug in combination with other chemotherapeutic agents and radiation therapy as first-line treatment of the complex. Bevacizumab demonstrated ability to reduce peritumoral edema, reducing the need for corticosteroids. Complications in the form of thrombophlebitis, hemorrhage, hypertension, delayed wound healing and myelodepression observed relatively rarely, and usually are not fatal character. The findings suggest the advisability of further studies using Bevacizumab with chemoradiation therapy of primary malignant gliomas patients after operation.

Key words: *children, brain tumors, Bevacizumab (Avastin®)*

Оглавление:

Введение

Изложение материала

Заключение

Список литературы

Введение

Неудовлетворительные результаты, получаемые при лечении больных опухолями головного мозга, побуждают исследователей к поиску иных подходов к решению проблемы. Одним из возможных направлений является использование т.н. «таргетной» терапии, при которой воздействие направлено непосредственно на клетку опухоли. Одним из вариантов является применение препаратов, нарушающих питание опухоли. Бевацизумаб (Авастин®) (далее БМ)- рекомбинантное гиперхимерное гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и нейтрализует его, ингибируя связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Изложение материала

На первом этапе, в начале 2000-х годов, БМ апробировался при колоректальном раке и показал удовлетворительные результаты. В дальнейшем основные исследования проводились в отношении различных злокачественных опухолей у взрослых. В результате второй фазы клинических испытаний была показана эффективность препарата при распространенном раке кишечника, молочной железы, почки, легкого. Выявленная зависимость прогноза при злокачественных глиомах от состояния сосудистой сети [17] и специфика определяемых в этих опухолях опухолевых маркеров [19] позволили начать исследования эффективности БМ при глиальных опухолях. Итоги 2 фазы исследования подведены в работе [37], в которой проведен мета-анализ 15 публикаций за 2005-2009 гг., включивших наблюдения за 548 больными в возрасте от 5 до 74 лет с рецидивами злокачественных глиом. В результате монотерапии БМ медиана продолжительности жизни составила 9,3 мес. Расчетный показатель 6-месячного течения без прогрессирования 45% и 6-месячной выживаемости 76%. Объективно у 6% получен полный эффект, у 49% частичный и 29% стабилизация роста опухоли. Зависимость эффекта от дозы препарата в интервале от 5 до 15 мг/кг не установлена. Вопросам использования БМ в качестве единственного препарата при рецидивах злокачественных глиом во II фазе исследований посвящен ряд работ [6,13,16,28]. Практически единодушно авторы отмечают повышение длительности периода без прогрессирования опухоли, однако медиана продолжительности жизни больных не увеличивалась по сравнению с другими вариантами терапии. В рамках III фазы испытаний проводятся два рандомизированных исследования, итоги которых пока не подведены [32].

В работе [3] приводятся результаты терапии 14 больных с рецидивом глиобластомы внутриартериальным введением БМ. Авторы получили продолжительность периода без возобновления роста опухоли 10 месяцев. Полученные результаты позволили надеяться на возможность более широкого применения препарата, в том числе и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами.

Основная часть опубликованных в последние годы работ посвящена использованию БМ при рецидивных и резистентных к обычным схемам терапии злокачественных глиомах в комплексе с другими химиопрепаратами: иринотеканом, нитрозомочевиной, цисплатином, темозоломидом [4, 7, 14, 15, 19, 29, 33]. Полученные результаты также свидетельствуют, что добавление в схемы полихимиотерапии БМ способствует увеличению периода безрецидивного течения опухоли и, в меньшей мере, росту

продолжительности жизни. При анализе этих публикаций создается впечатление, что сочетание БМ и иринотекана является наиболее эффективной схемой в лечении рецидивов злокачественных глиом.

Обнадеживающие результаты терапии рецидивных глиом позволили начать кооперированное исследование по использованию БМ при первичном послеоперационном химиолучевом лечении этих опухолей [4].

После получения обнадеживающих данных у взрослых пациентов исследователи начали применять БМ у детей. Объектом его применения в основном были дети больные рецидивными и резистентными формами опухолей мозга. Пока количество опубликованных на эту тему работ невелико, и они базируются на относительно небольшом числе наблюдений. В большинстве исследований авторы использовали БМ в сочетании с другими препаратами.

Токсичность монотерапии БМ оценена в работе [30]. В 2007-2009 гг. 30 детей больных рецидивировавшей или прогрессирующей злокачественной глиомой подверглись монотерапии БМ в дозе от 5 до 15 мг/кг веса. У 25 пациентов была глиома высокой степени злокачественности и у 5 - низкой степени. Препарат вводился каждые 2-3 недели. Всего выполнено 478 введений. Переносимость была удовлетворительной. Случаев кровоизлияний не наблюдалось. У одного больного развился нефротический синдром, заставивший прервать лечения, у 5 наблюдалась протеинурия, редко отмечалось повышение давления, у 12 больных - лимфоцитопения. Полученные результаты позволили сделать вывод о хорошей переносимости препарата и целесообразности продолжения исследования. К такому же выводу пришли авторы работы [35].

Аналогичные данные получены авторами работы [2]: у 15 детей с различными видами рецидивных солидных опухолей использована терапия БМ с введением препарата в дозе 5-10 мг/кг каждые 2-3 недели. Осложнения лечения (повышение артериального давления, протеинурия/гематурия, замедленное заживление раны) наблюдались у отдельных больных и не имели значимой выраженности. Частичная регрессия опухоли была у обоих включенных в исследование больных астроцитомой, у по одному из двоих больных нейробластомой и рабдомиосаркомой. Делается вывод о переносимости и эффективности использованного варианта лечения.

В работе [25] за 2006-2008 гг. у 8 детей с рецидивом злокачественной глиомы использована комбинация Авастина и иринотекана или ломустина. В результате у трех детей достигнута стабилизация процесса на срок от 30 до 53 нед., у 5 - прогрессирование в среднем через 17 нед. Реакции в виде тошноты, анемии, лейкопении были умеренно

выраженными и не препятствовали проведению лечения. Авторы отметили лучший результат у больных, у которых опухоль при МРТ накапливала контрастное вещество.

С этими публикациями перекликается работа [27]. За 2006-2010 гг. 16 больных с рецидивами эмбриональных опухолей ЦНС подверглись лечению различными антиангиогенными таргетными препаратами в сочетании с метрономик-терапией этопозидом, циклофосфамидом, или липосомальным цитарабином. Медиана выживаемости составила 33 мес. 10 больных живы. При медуллобластоме от прогрессирования опухоли умер один больной, и 5 человек живы в сроки от 12 до 58 мес. Худший результат наблюдался при ПНЭО – все больные умерли в течение года. Токсичность была умеренной, переносимость хорошей.

По данным авторов работы [5], основанных на наблюдении за 28 больными, которые лечились в 7 центрах Франции в 2007-2010 гг. по поводу различных типов рецидивных или рефрактерных опухолей мозга БМ в сочетании с иринотеканом, редукция опухоли получена у 6 из 7 больных с глиомой низкой степени злокачественности, но не достигнута ни у одного больного злокачественной глиомой, ПНЭО или эпендимомой.

В мультицентровом исследовании [11] за 2006-2007 гг. 77 больных рецидивной злокачественной глиомой подверглись терапии сочетанием иринотекана и авастина. Через 2 мес. объективный эффект получен у 36% больных, в том числе у 54% при глиоме 3 степени злокачественности и у 27% - при 4 степени. Субъективное улучшение наблюдалось у 49% пациентов. Осложнения выразились внутриопухолевыми кровоизлияниями у 5 (у трех со спонтанной регрессией), у 4 - тромбозом, у 2 - эмболией легочной артерии. Делается вывод, что схема достаточно эффективна, но риск кровоизлияний и тромботических осложнений требует проведения профилактических мероприятий.

По результатам исследования, приведенным в работе [16], из 27 больных с рецидивом глиомы, получивших химиотерапию сочетанием иринотекана и Авастина, 6-месячный срок без прогрессирования прожило 46% пациентов, а общий показатель 6-месячной выживаемости составил 84%. Интересным фактом, приведенным в этой работе является то, что из 12 больных с предшествовавшим внутримозговым кровоизлиянием в полости черепа повторный инсульт наблюдался только у одного. Других токсических осложнений не наблюдалось. Делается вывод об эффективности и хорошей переносимости схемы и отсутствии противопоказания к ее применению при наличии в анамнезе кровоизлияния.

Осложнениям при лечении 12 детей по поводу рецидива злокачественной глиомы с включением в схему полихимиотерапии БМ посвящена работа [22]. Авторы использовали сочетание Авастина 10мг/кг и иринотекана 125 мг/кв.м. раз в две недели. У

10 больных лечение проведено без осложнений. У одного пациента наблюдалась анафилаксия, и у одного ребенка был тромбоз глубоких вен и замедленное заживление раны. Частичная регрессия опухоли достигнута у 2 больных (16,7%), стабилизация - у 4 (33,3%).

В большинстве работ внутричерепное кровоизлияние указывается как наиболее частое осложнение при лечении БМ [31]. Его риск существенно повышается при использовании БМ одновременно с антикоагулянтами. Так, в работе [24] из 282 больных, получавших БМ, кровоизлияния наблюдались у 1% пациентов, не получавших антикоагулянты и у 11% - получавших.

Особый интерес представляют результаты использования БМ при наиболее неблагоприятной форме новообразований мозга – инфильтративно растущих опухолях ствола мозга. В работе [36] проведен ретроспективный анализ результатов различных схем полихимиотерапии 31 ребенка с рецидивом опухоли ствола за 1998-2010 гг. Использовали 61 вариант лечения с включением этопозида, Авастина, иринотекана, нимотузумаба, вальпроевой кислоты. У 7 пациентов проведена повторная ЛТ. В результате у 7 больных получен частичный эффект, у 20 - стабилизация. Период времени до прогрессирования составил 2 месяца. Лучший результат получен при включении в комплекс повторной ЛТ - из 7 больных уменьшение опухоли констатировано у 4.

Заслуживает внимания факт, обнаруженный авторами работы [1] при изучении влияния БМ на культуру клеток глиобластомы. Они выявили прямое цитотоксическое действие на клетки опухоли при использовании высоких доз препарата.

В определенной мере настораживает факт, приведенный в исследовании [23]. Согласно полученным авторами данным, при использовании БМ при химиолучевом лечении больных глиобластомой замедляется местное прогрессирование опухоли, но, в то же время, возрастает риск метастазирования.

БМ оказался эффективен и при часто встречающемся после лучевой терапии опухоли мозга некрозе, что показано в работах [8,18]. Из 4 детей с глиомой ствола мозга, у которых после лучевой терапии развился некроз опухоли, лечение БМ позволило у троих получить существенный положительный результат. Механизм этого эффекта связывается с противоотечным действием за счет снижения проницаемости сосудистой стенки [26]. Противоотечный эффект БМ подтверждается данными магнитно-резонансной томографии [9]. Эти результаты позволяют сделать вывод о потенциальной возможности применения БМ при постлучевых некрозах ткани мозга [20], хотя это подтверждается не всеми исследованиями [10]. Противоотечный эффект БМ позволяет также использовать его в качестве альтернативы кортикостероидам [34].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

Имеющиеся в зарубежной литературе публикации посвящены главным образом использованию БМ в виде монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами при рефрактерных к обычным схемам лечения и рецидивных опухолях головного мозга. Почти все авторы свидетельствуют о повышении *продолжительности жизни без прогрессирования опухоли*, но без явного увеличения *показателей выживаемости* в группах больных с рецидивной или резистентной опухолью. В то же время получены первые результаты, позволяющие надеяться на увеличение *показателей выживаемости* больных, которым химиолучевое лечение с включением в схемы БМ проводится непосредственно после хирургического этапа, до возникновения рецидива.

Можно предположить, что определенная часть эффекта БМ обусловлена его противоотечным действием, развивающимся за счет снижения проницаемости сосудистой стенки. В целом переносимость БМ удовлетворительная, однако, при назначении его надо учитывать риск развития таких осложнений как внутримозговые кровоизлияния, тромбозы и тромбоземболии, повышение артериального давления, замедленное заживление ран и угнетение гемопоэза, и планировать соответствующие профилактические мероприятия.

Учитывая крайне неудовлетворительные результаты традиционного лучевого и химиолучевого лечения злокачественных глиом, представляются перспективными дальнейшие исследования по применению БМ в составе комплекса при первичном послеоперационном химиолучевом лечении больных этой патологией.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. Von Baumgarten L, Brucker D, Tirniceru A, et al. Bevacizumab has differential and dose-dependent effects on glioma blood vessels and tumor cells.//Clin Cancer Res. 2011. V.17. N19. P.6192-6205.
2. Benesch M, Windelberg M, Sauseng W, et al. Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors.// Ann Oncol. 2008. V.19 N4. P. 807-808.
3. Burkhardt JK, Riina H, Shin BJ, et al. Intra-arterial delivery of bevacizumab after blood-brain barrier disruption for the treatment of recurrent glioblastoma: progression-free survival and overall survival.//World Neurosurg. 2012. V.77. N1. P.130-134.

4. *Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, et al.* AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme.// *Adv Ther.* 2011. V.28. N4. P.334-340.
- 5..*Couec ML, André N, Thebaud E, et al.* Bevacizumab and irinotecan in children with recurrent or refractory brain tumors: Toxicity and efficacy trends.// *Pediatr Blood Cancer.* 2012. V. 57. N1 . P.17-21.
- 6.. *Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al.* Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. V.82 N5. P.2018-2024.
7. *Desjardins A, Reardon DA, Coan A. et al.* Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma.//*Cancer.* 2012. V.118. N5. P.1302-1312.
8. *Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, et al.* Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007. V. 67. N2. P.323-326.
9. *Grabner G, Nöbauer I, Elandt K, et al.* Longitudinal brain imaging of five malignant glioma patients treated with bevacizumab using susceptibility-weighted magnetic resonance imaging at 7 T.//*Magn Reson Imaging.* 2012. V.30 N.1. P.139-147.
10. *Gronier S, Bourg V, Frenay M, et al.* Bevacizumab for the treatment of cerebral radionecrosis.// *Adv Ther.* 2011. V.28. N4. P. 334-340.
11. *Guiu S, Taillibert S, Chinot O, et al.* Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study.// *J Neurooncol.* 2008. V.89. N1. P.113-118.
12. *Guillamo JS* , Anti-angiogenic strategies in glioblastoma.// *Rev Neurol (Paris).* 2011. V.167. N10. P.662-667.
13. *Hofer S, Elandt K, Greil R, et al.* Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials.// *Acta Oncol.* 2011. V.50. N5. P.630-635.
14. *Jakobsen JN, Hasselbalch B, Stockhausen MTat al..* Irinotecan and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme.//. *Expert Opin Pharmacother.* 2011.V.12. N5. P.825-833.
15. *Kang TY, Jin T, Elinzano H, Peereboom D.* Irinotecan and bevacizumab in progressive primary brain tumors, an evaluation of efficacy and safety.// *J Neurooncol.* 2008 . V.89 N1 P.113-118.
16. *Kreisl TN, Zhang W, Odia Y, et al.* A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma.// *Neuro Oncol.* 2011. V.13. N10. P.:1143-1150.
17. *Kuczynski EA, Patten SG, Coomber BL.* VEGFR2 expression and TGF- β signaling in initial and recurrent high-grade human glioma.// *Oncology.* 2011. V.81. N2 P.126-134.

18. *Liu AK, Macy ME, Foreman NK.* Bevacizumab as therapy for radiation necrosis in four children with pontine gliomas.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.V. 75 N4. P.1148-1154.
19. *MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM.* Treatment of high-grade glioma in children and adolescents.//*J.Neuro Oncol.* 2011. V. 13 N10. P.1049-1058.
20. *Matuschek C, Bölke E, Nawatny J, et al.* Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis.//. *Strahlenther Onkol.* 2011. V.187. N2. P.135-139.
21. *Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, et al.* A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma.//. *J Neurosurg.* 2012 . V.116. N 2. P.341-345.
22. *Narayana A, Kunnakkat S, Chacko-Mathew J, et.al.* Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas.// *Neuro Oncol.* 2010. V. 12. N9. P. 985-990.
- 23.. *Narayana A, Kunnakkat SD, Medabalmi P, et al.* Change in pattern of relapse after antiangiogenic therapy in high-grade glioma.//*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.V. 82. N.1. P.77-82
24. *Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, et al.* Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients.// *J Neurooncol.* 2012. V.106. N1. P.121-125.
25. *Parekh C, Jubran R, Erdreich-Epstein, et al.* Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen.// *J Neurooncol.* 2011. V.103. N3. P.673-680.
26. *Peak SJ, Levin VA.* Role of bevacizumab therapy in the management of glioblastoma.// *Cancer Manag Res.* 2010. V. 22. N2. P. 97-104.
27. *Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al.* Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors.// *Pediatr Blood Cancer.* 2011. V.56. N12. P.230-234 .
28. *Pu JK, Chan RT, Ng GK, et al. .* Using bevacizumab in the fight against malignant glioma: first results in Asian patients.// *Hong Kong Med J.* 2011 V.17. N4. P.274-279.
29. *Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al.* Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naïve, recurrent glioblastoma.// *J Neurooncol.* 2012 . V.107. N1. P.155-164.
30. *Reismüller B, Azizi AA, Peyrl A, et al.* Feasibility and tolerability of bevacizumab in children with primary CNS tumors.// *Pediatr Blood Cancer.* 2010 V. 54. N5. P. 681-686.
31. *Seet RC, Rabinstein AA, Lindell PE, et al.* Cerebrovascular events after bevacizumab treatment: an early and severe complication.// *Neurocrit Care.* 2011. V.15.N3. P.421-427.
32. *Specenier P.* Bevacizumab in glioblastoma multiforme.//. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 . V.12. N1. P.9-18.
33. *Vauleon E, Mesbah H, Gedouin D, et al.* Retrospective analysis of 24 recurrent glioblastoma after chemoradiation and treated with nitrosoureas or irinotecan and bevacizumab.// *Bull Cancer.* 2012. V.99. N2. P.121-126.

34. *Vredenburgh JJ, Cloughesy T, Samant M, et al.* Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study.// *Oncologist*. 2010. V.15. N12.. P.1329-1334.
35. *Wolff JE, Brown RE, Buryanek J, et al.* Preliminary experience with personalized and targeted therapy for pediatric brain tumors.// *Pediatr Blood Cancer*. 2011. V.56 N12. P.55-59.
36. *Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, et al.* Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience.// *J Neurooncol*. 2012 V.106 N2: P.391-397.
37. *Wong ET, Gautam S, Malchow C, et al.* Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis.// *J Natl Compr Canc Netw*. 2011. V.9 N4. P.403-407.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)