

Бевацизумаб в сочетании с иринотеканом в лечении рецидивов глиобластом

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, М.Б. Бычков,
А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Д.М. Белов, Е.А. Москвина
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Основные задачи исследования — оценка эффективности лечения, времени до прогрессирования и выживаемости пациентов с рецидивами глиобластом, получающих комбинированное лечение иринотеканом и бевацизумабом. У 5 (41,7 %) пациентов достигнута частичная регрессия, у 5 (41,7 %) — стабилизация болезни, в 2 (16,6 %) случаях отмечено прогрессирование болезни. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 5,5 мес, 6-месячная выживаемость — 66,6 %, годовичная выживаемость — 25 %. Медиана общей выживаемости пациентов составила 9,0 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной. Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показывают высокую эффективность схемы комбинированной терапии с включением бевацизумаба и иринотекана у больных с рецидивами глиобластом и сопоставимы с литературными данными по изучению эффективности данного режима лечения. Исследование продолжается.

Ключевые слова: глиобластома, рецидив, бевацизумаб, иринотекан

Bevacizumab in combination with irinotecan in the treatment of recurrent glioblastomas

D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, M.B. Bychkov,
A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, V.A. Aleshin, D.M. Belov, E.A. Moskvina
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The main tasks of the study were to evaluate the efficiency of treatment and to estimate time to progression and survival rates in patients with recurrent glioblastomas receiving combination treatment with irinotecan and bevacizumab. Five (41.7 %) patients achieved partial regression; disease stabilization and progression were observed in 5 (41.7 %) and 2 (16.6 %) cases, respectively. The median time to disease progression was 5.5 months; 6-month and one-year survival rates were 66.6 and 25 %. The median overall survival was 9.0 months. Treatment tolerability was satisfactory. Thus, the preliminary results of our study show the high efficiency of a combination therapy regimen incorporating bevacizumab and irinotecan for patients with recurrent glioblastomas and they are comparable with the data available in the literature on investigations of the efficiency of this treatment regimen. This study is being continued.

Key words: glioblastomas, recurrence, bevacizumab, irinotecan

В США ежегодно диагностируется в среднем 20,5 тыс. новых случаев первичных злокачественных опухолей головного мозга. В России нет точной статистики в этой области. Примерное число оценивается как более 10 тыс. новых случаев в год. Злокачественные глиомы составляют около 60 % всех первичных злокачественных опухолей головного мозга. Более половины всех злокачественных глиом — это глиобластомы, наиболее агрессивный подтип опухолей мозга. Средний возраст больных глиобластомой составляет 64 года [2]. Больные глиобластомой, получающие современную терапию, включающую максимально возможную резекцию первичной опухоли с последующей лучевой терапией (ЛТ) и химиотерапией (ХТ) темозоломидом, живут в среднем от 12 до 15 мес. Основными прогностическими факторами, влияющими на выживаемость, являются возраст, соматическое со-

стояние больных, степень резектабельности опухоли, молекулярно-генетические факторы (мутация IDH и метилирование MGMT) [9]. В подавляющем большинстве случаев у больных глиобластомой в течение первых 2 лет от начала лечения отмечается прогрессирование болезни или продолженный рост опухоли. Лечение больных с рецидивами глиобластом считается одной из самых сложных проблем в нейроонкологии. Больные с рецидивами глиобластом живут в среднем от 3 до 6 мес.

Глиобластома является одной из высоковазкуляризируемых опухолей. Ангиогенные факторы, секретируемые опухолевыми клетками, включают сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и др. [7]. Перспективно изучение применения антиангиогенных препаратов у этой группы пациентов.

ХТ малоэффективна у больных с рецидивами глиобластом. Так, химиопрепарат иринотекан показал умеренную эффективность в лечении глиобластом (около 10 % частичных регрессий). В экспериментальных исследованиях иринотекан показал синергизм в сочетании с антиангиогенным препаратом бевацизумаб, что послужило предпосылкой для изучения комбинированного режима лечения у больных злокачественными глиомами. В первых исследованиях комбинированная терапия с включением иринотекана и бевацизумаба показала высокую эффективность, от 34 до 66 % объективных ответов, подтвержденных на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных с рецидивами злокачественных глиом [4–6, 8]. Режим лечения показал хорошую переносимость с низкой частотой геморрагических осложнений. Но при этом было предположено, что быстрые рентгенологически подтвержденные ответы связаны в первую очередь с уменьшением сосудистого кровоснабжения в зоне опухоли и перифокального отека, а не с непосредственным противоопухолевым воздействием бевацизумаба. Были необходимы данные, показывающие увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости больных. В первом исследовании во II фазе 6-месячная безрецидивная выживаемость у больных с рецидивами глиобластом составила 43 %, что оказалось лучше, чем 6-месячная безрецидивная выживаемость (21 %), описанная у больных этой же группы, получавших лечение темозоломидом [13]. Частота объективных ответов (полные и частичные регрессии) составила 57 %. В исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость лечения (только 1 случай кровоизлияния в мозг и 4 случая венозной тромбоэмболии) [10–12]. В другом исследовании во II фазе у больных с рецидивами глиобластом бевацизумаб применялся в монорежиме или в комбинации с иринотеканом. В монотерапии эффективность бевацизумаба составила 28,2 %, а 6-месячная безрецидивная выживаемость — 42,6 %. В группе комбинированной терапии эффективность бевацизумаба составила 37,8 %, а 6-месячная безрецидивная выживаемость — 50,3 % [1]. Медиана выживаемости в обеих группах составила около 9 мес. Позднее другое исследование бевацизумаба по II фазе у ранее леченных больных с рецидивами глиобластом продемонстри-

ровало схожие результаты по эффективности (35 %) и 6-месячной безрецидивной выживаемости (29 %) [3].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2008 г. проводится исследование по изучению эффективности комбинированной терапии по схеме: бевацизумаб — 5 мг/кг внутривенно в 1-й день + иринотекан — 125 мг/м² внутривенно в 1-й день, каждые 2 нед, у больных с рецидивами глиобластом. Все больные ранее получали стандартное лечение, включавшее максимальную резекцию опухоли мозга, ЛТ на область первичной опухоли головного мозга в суммарной очаговой дозе 60 Гр и ХТ темозоломидом. В исследование включено 12 пациентов с рецидивами глиобластом, из них 8 мужчин и 4 женщины. Средний возраст больных составил 62 года (от 42 до 68 лет). Терапия стероидами в связи с симптомами опухолевого поражения головного мозга проводилась у 10 больных из 12. Соматический статус больных по шкале ECOG был следующим: 1 балл — у 7 пациентов, 2 балла — у 5. Контрольное обследование больных (неврологический контроль, МРТ головного мозга без и с контрастным усилением) проводилось каждые 2 мес в период лечения. Лечение проводилось до прогрессирования болезни.

Основные задачи исследования — оценка эффективности лечения, времени до прогрессирования и выживаемости пациентов с рецидивами глиобластом, получающих комбинированное лечение иринотеканом и бевацизумабом. У 5 (41,7 %) пациентов достигнута частичная регрессия, у 5 (41,7 %) — стабилизация болезни, в 2 (16,6 %) случаях отмечено прогрессирование болезни. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 5,5 мес, 6-месячная выживаемость — 66,6 %, годовичная выживаемость — 25 %. Медиана общей выживаемости пациентов составила 9,0 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показывают высокую эффективность схемы комбинированной терапии с включением бевацизумаба и иринотекана у больных с рецидивами глиобластом и сопоставимы с литературными данными по изучению эффективности данного режима лечения. Исследование продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cloughesy T.F., Prados M.D., Mikkelsen T. 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) (abstract). Clin Oncol 2008;26:2010b.

2. Fisher J.L., Schwartzbaum J.A., Wrensch M. et al. Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin 2007;25:867–90.
3. Kreisl T.N., Kim L., Moore K. et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab and irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009;27:740–5.

4. Nghiemphu P.L., Liu W., Lee Y. et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. Neurology 2009;72:1217–22.
5. Norden A.D., Young G.S., Setayesh K. et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. Neurology 2008;70:779–87.

6. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P. et al. Cloughesy T.E. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology* 2006;66:1258–60.

7. Schmidt N.O., Westphal M., Hagel C. et al. Levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor and basic fibroblast growth factoring human gliomas and their relation to angiogenesis. *Int J Cancer* 1999;84:10–8.

8. Stark-Vancs V. Bevacizumab (Avastin) and CPT-11 (Camptosar) in the treatment

of relapsed malignant glioma (abstract). *Neurooncol* 2005;7:369.

9. Stupp R., Hegi M.E., Gilbert M.R. et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:4127–36.

10. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722–9.

11. Wagner S.A., Desjardins A., Reardon D.A. et al. Update on survival from the original

phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant gliomas (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:2021.

12. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–9.

13. Yung W.K., Albright R.E., Olson J. et al. A phase II study of temozolomide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588–93.

**Сайт Региональной общественной организации
«Общество специалистов по опухолям головы и шеи»
www.hnonco.ru**



Сайт www.hnonco.ru адресован специалистам-онкологам, химиотерапевтам, лучевым терапевтам, хирургам и другим специалистам, работающим в области лечения опухолей головы и шеи.

Структура сайта состоит из нескольких разделов:

- Об обществе,
- Членство,
- Новости,
- Мероприятия,
- Наши издания,
- Контактная информация,
- Специалисту,
- Личный кабинет.

У каждого пользователя сайта есть личный кабинет, в котором можно редактировать данные своей анкеты, знакомиться с новостями в области лечения опухолей головы и шеи, электронными версиями журналов и газет, получать информацию о запланированных мероприятиях общества и подавать заявки на участие в них. Специалисты, желающие вступить в Региональную общественную организацию «Общество специалистов по опухолям головы и шеи», могут ознакомиться на сайте с информацией об обществе, правах и обязанностях членов общества, правилах вступления, скачать квитанции для оплаты вступительного и членского взносов.

Также через личный кабинет на сайте можно оформить бесплатную подписку на журнал «Опухоли головы и шеи». По всем вопросам обращайтесь к сотрудникам общества через форму обратной связи в разделе Контактная информация.