

ГЛИОБЛАСТОМА: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

18 ноября 2009 года в рамках XIII Российского онкологического конгресса состоялся симпозиум «Глиобластома: новые горизонты лекарственной терапии», организованный компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd. На мероприятии впервые в России были представлены результаты эффективности Авастина в лечении глиобластом.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЛИОМ

В наиболее благоприятных с точки зрения статистики странах (страны Евросоюза, США) заболеваемость опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет около 5 больных на 100 000 населения. В мире ежегодно выявляется более 120 000 больных.

Существует два пика заболеваемости опухолями головного мозга, первый из которых приходится на период от рождения до 4 лет жизни. В это время опухоли ЦНС занимают второе место среди злокачественных новообразований детского возраста.

Опухоли делятся на первичные и вторичные. В России в год в среднем выявляется 15 000 новых случаев заболеваний с первичной опухолью ЦНС. Пациентов с вновь выявленной метастатической (вторичной) опухолью регистрируется ежегодно около 100 000.

В 2007 году Всемирной организацией здравоохранения был издан последний вариант единой классификации опухолей ЦНС.

Подробнее следует остановиться на нейроэпителиальных опухолях (глиомах). Глиома – самая распространенная первичная опухоль головного мозга. Глиомы различаются по степени злокачественности, гистологическим признакам, возрасту манифестации, способности к инвазии и прогрессированию опухоли и др.

Нейроэпителиальные опухоли составляют до 50% всех новообразований головного мозга. Глиомы составляют 3/4 нейроэпителиальных

опухолей. Соответственно 3/4 всех глиом – злокачественные (77% от всех злокачественных опухолей головного мозга). 1/4 составляют глиомы низкой степени злокачественности.

На прогноз развития нейроэпителиальных опухолей влияет множество факторов. Во-первых, клинические: возраст, распространенность и локализация опухоли, радикальность удаления опухоли, функциональный статус, выраженность внутричерепной гипертензии, неврологический дефицит. Во-вторых, влияние оказывает гистология. В-третьих, воздействуют молекулярно-биологические факторы.

Сегодня специалисты могут предложить разнообразную тактику лечения в зависимости от того, какого больного они лечат: с какой опухолью и с какой гистологией.

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. 



А.В. Голанов, профессор, д.м.н., руководитель отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Если оглянуться на достижения ученых в области клинической нейроонкологии в прошлом веке, то следует отметить, что на протяжении примерно двух десятков лет проводился ряд исследований, в которых было показано фактически, что существенную роль в контроле опухолевого роста при глиобластоме играет лучевая терапия. По данным исследований, метод химиотерапии не показал преимуществ в увеличении показателей выживаемости.

Таким образом, сформировалось представление о том, что основными методами лечения злокачественных глиом, и в частности глиобластом, является: нейрохирургия и лучевая терапия (обязательный краевой захват более 3 см). Лучевая терапия значительно увеличивает продолжительность жизни больных и обычно назначается в суммарной

им. А.Л. Поленова (г. Санкт-Петербург) выработали первую редакцию стандартов и рекомендаций в лечении злокачественных глиом. В 2009 году, на прошедшем Съезде нейрохирургов России, была представлена новая редакция рекомендаций, основанная на аналогичных документах, которые действуют в США и странах ЕС.

В основе диагноза опухоли должны лежать современные методы нейровизуализации с последующим мультидисциплинарным подходом к планированию лечения.

Несмотря на проводимое агрессивное лечение, включающее оперативное удаление опухоли и химиолучевую терапию, практически все глиомы рецидивируют. Лишь части больных при рецидиве может быть предложена повторная операция. В первую очередь это касается



Г.В. Кобяков, к.м.н., руководитель группы химиотерапии опухолей ЦНС НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

СТАНДАРТЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ И ОПЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

дозе 58-60 Гр, разделенной на разовые дозы облучения по 1,8-2 Гр, для локального облучения ложа опухоли с захватом 2-3 см вокруг него.

Однако в начале нынешнего века было проведено крупное исследование (R. Stupp и соавт., 2005 г.), ставшее достаточно заметным событием в нейроонкологии. В своей работе авторы проанализировали эффективность одновременного использования лучевой и химиотерапии с темозоломидом в сравнении с применением исключительно лучевой терапии.

В ходе исследования было продемонстрировано достоверное преимущество химиолучевой терапии с темозоломидом в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты данного исследования стали основанием для включения химиолучевой терапии с темозоломидом в качестве стандартного режима первой линии лечения больных глиобластомой после хирургического вмешательства в странах Евросоюза и США.

В нашей стране пока на уровне Минздрава данные стандарты не утверждены. Однако в рамках Ассоциации нейрохирургов России в 2005 году совместно с Институтом нейрохирургии

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 лучевой и/или химиотерапией, вследствие чего эффективность оперативного лечения становится неочевидной. В исследовании F.G. Barker и соавт. (1998) медиана выживаемости оперированных больных после первого рецидива составила 36 недель, а в группе из 130 пациентов, получавших только лучевую или химиотерапию, – 23 недели. Сами авторы указывают на возможность влияния ряда субъективных факторов на решение вопроса о возможности проведения повторной операции. Возможность повторной лучевой терапии лимитирована толерантностью к ней тканей головного мозга. Опубликовано несколько исследований, в которых демонстрировалось безопасное использование фракционной радиохимиотерапии у больных с ограниченным по объему рецидивом глиобластомы, но даже среди этой группы пациентов результаты исследований в отношении эффективности лучевой терапии остаются противоречивыми. Было показано,

что медиана выживаемости больных глиобластомой, которым проводили повторную лучевую терапию, составила 26-47 недель, а уровень радионекроза не превышал 6-8%. Лучевая терапия подобного рода может проводиться пациентам в хорошем соматическом статусе, в молодом возрасте, с увеличенным интервалом времени после предшествующей лучевой терапии.

Эффективность химиотерапии при рецидивах глиобластом невысока. Считается, что она более эффективна в отношении анапластических опухолей, особенно содержащих олигодендроглиальный компонент, чем при глиобластомах. Появление таргентных препаратов дало надежду на то, что будут созданы режимы лечения, обеспечивающие баланс между эффективностью и безопасностью.

Согласно данным проведенных исследований по эффективности лечения первой и второй линий терапии глиобластом, хорошие результаты показывает использование бевацизумаба. Были получены достаточно высокие для тяжелой группы пациентов с рецидивом глиобластомы показатели 6-месячной выживаемости, существенно выше, чем в соответствующих исторических данных. 

ГЛИОБЛАСТОМА: НОВЫЕ

строению мембранными тирозинкиназами рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий.

Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

Гипоксия – основной элемент включения ангиогенеза, ведущий к гиперэкспрессии ангиогенных факторов, преимущественно VEGF. Повышение активности VEGF часто наблюдается при глиомах высокой степени злокачественности. Следует отметить, что плотность новообразований сосудистой сети тесно связана со степенью злокачественности опухоли и прогнозам заболевания. Сосудистая сеть при глиомах структурно и функцио-

нально дефектна, и это приводит к возникновению вазогенного отека, увеличивающего интерстициальное давление и снижающего доставку кислорода и лекарственных средств.

Известно, что глиомы относятся к числу наиболее широко васкуляризованных опухолей человека, что делает их прекрасной мишенью для ангиогенной терапии. Использование антиангиогенных препаратов облегчает доставку лекарственных средств и кислорода к опухоли, усиливая эффективность противоопухолевых препаратов.

Воздействие VEGF на рецепторы – ключевой сигнальный путь ангиогенеза при глиомах. VEGF – главный фактор, влияющий на проницаемость сосудов и выживаемость эндотелиальных клеток. 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 существующему снижению роста глиальных клеток. Во-вторых, антиангиогенная терапия может восстанавливать нормальный кровоток, уменьшать гипоксию и таким образом делать клетки более чувствительными к химио- и лучевой терапии. И, наконец, недавно были получены данные о том, что стволовые опухолевые клетки глиобластомы стимулируют ангиогенез, нуждаясь в нем для собственного развития. Таким образом, опухолевые стволовые клетки глиобластомы также становятся мишенью при использовании антиангиогенных препаратов.

Бевацизумаб (Авастин) – гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, является препаратом, 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



А.В. Смолин, к.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко

Глиобластома – совершенно особенная опухоль. Для нее свойственна эндотелиальная пролиферация и неоваскуляризация. Глиобластома экспрессирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по



ГОРИЗОНТЫ ТЕРАПИИ

данные об эффективности Авастина при глиальных опухолях. Особое внимание следует уделить результатам исследования BRAIN, в котором эффективность Авастина в комбинации с иринотеканом изучалась у больных с рецидивом глиобластомы или прогрессированием на фоне предшествующей химиолучевой терапии (рисунок).

Согласно протоколу исследования, больные в обеих группах получали Авастин в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели. Иринотекан назначали в 1-й, 8, 22, 29-й дни 6-недельного цикла в дозе 125 или 340 мг/м² соответственно в зависимости от применения противосудорожных препаратов. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. Непосредственные результаты исследования представлены в таблице.

Исследование продемонстрировало высокую эффективность Авастина как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. По данным исследования, практически половина больных достигла PFS-6 (50,3% при комбинированной



*Примечание:
 МГБ – глиобластома
 ПЗ – прогрессирование заболевания

Рисунок. Дизайн исследования BRAIN (AVF3708g)

терапии, 42,6% при монотерапии Авастином), медиана общей выживаемости составляла 8,7 месяцев в группе комбинированного лечения и 9,2 месяца на фоне монотерапии Авастином.

В ходе исследования пациентов, ответивших на терапию Авастином, наблюдалась стабилизация или улучшение нейрокогнитивной функции. Исходно более половины больных (50,6% в группе Авастина, 52,4% в группе комбинированной терапии) систематически принимали кортикостероиды. У пациентов, с зарегистрированным полным или частичным ответом на терапию Авастином, наблюдалось долговременное снижение дозы стероидов (по меньшей мере в 2 раза, минимум на половину срока лечения): у

57% – в группе Авастина и у 64% – в группе комбинированной терапии. У больных, достигших PFS-6, также наблюдалось долговременное снижение дозы стероидов: у 58% – в группе Авастина и у 86% – в группе комбинированной терапии.

В целом терапия Авастином характеризовалась приемлемым профилем безопасности; введение препарата было прекращено из-за побочных эффектов только у 5% больных.

Следует рассмотреть несколько клинических случаев, наблюдаемых в Главном военном клиническом госпитале (ГВКГ) им. Н.Н. Бурденко. У пациента с диагнозом «анапластическая астроцитома», которому в 2007 году была выполнена операция, после которой проводилась



Таблица. Эффективность Авастина в монотерапии и в комбинации с иринотеканом

Показатель	Авастин (n = 85)	Авастин + иринотекан (n = 82)	Wong и соавт, 1999 г.
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*)	5,6 (3-5,75)	4,3 (4,14 – не достигнуто)	НД*
*Примечание: ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных			

химиолучевая терапия с темозоломидом, через 10 месяцев возник рецидив опухоли. Больному была проведена повторная операция, вторая линия химиотерапии. Однако через 2 месяца после операции возник продолженный рост опухоли. Таким образом, было назначено комбинированное лечение Авастином и иринотеканом. Через 2,5 месяца после начала терапии при контроле магнитно-резонансной томографии (МРТ) был отмечен хороший объективный ответ, частичный регресс опухоли, пациент прожил 9 месяцев до прогрессирования заболевания. При этом следует обратить внимание, что у пациента было зафиксировано отсутствие метилирования.

Следующий случай. Пациенту, поступившему в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 20 мая 2007 года с выявленной глиобластомой, после первой линии химиотерапии назначили комбинированное лечение – химиолучевую терапию с темозоломидом. На что был получен объективный ответ: практически полный регресс опухоли, зафиксированы небольшие зоны накопления с выраженным положительным клиническим улучшением у пациента. Были проведены 6 курсов химиотерапии: комбинация Авастина с иринотеканом. Пациент пошел на выздоровление, соответственно, данное лечение было остановлено, потому что мы посчитали, что этого будет

достаточно. Однако через 2 месяца после прекращения лечения возник рецидив, от которого пациент, к сожалению, вскоре погиб. Больной прожил более 6 месяцев до прогрессирования.

На основании нашего опыта можно сказать, что в настоящее время имеется возможность достижения длительной выживаемости до прогрессирования даже у больных, резистентных к стандартной химиотерапии. Мы продемонстрировали возможность эффективного использования Авастина. По нашим данным, Авастин эффективен как при глиомах (глиобластомах), так и анапластических астроцитомах.

Таким образом, Авастин эффективен в лечении больных с рецидивом глиобластомы как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом.

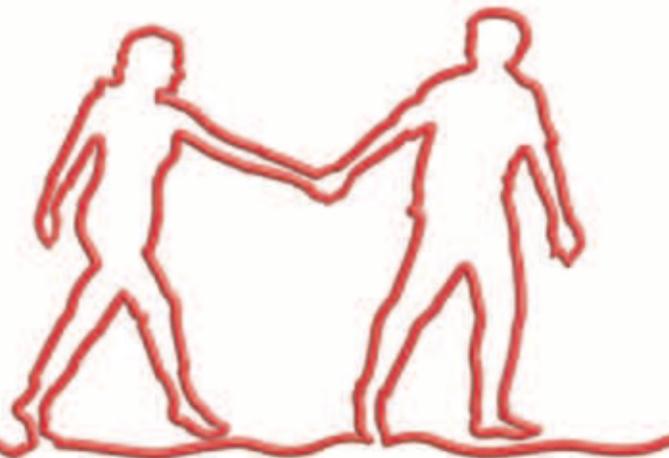
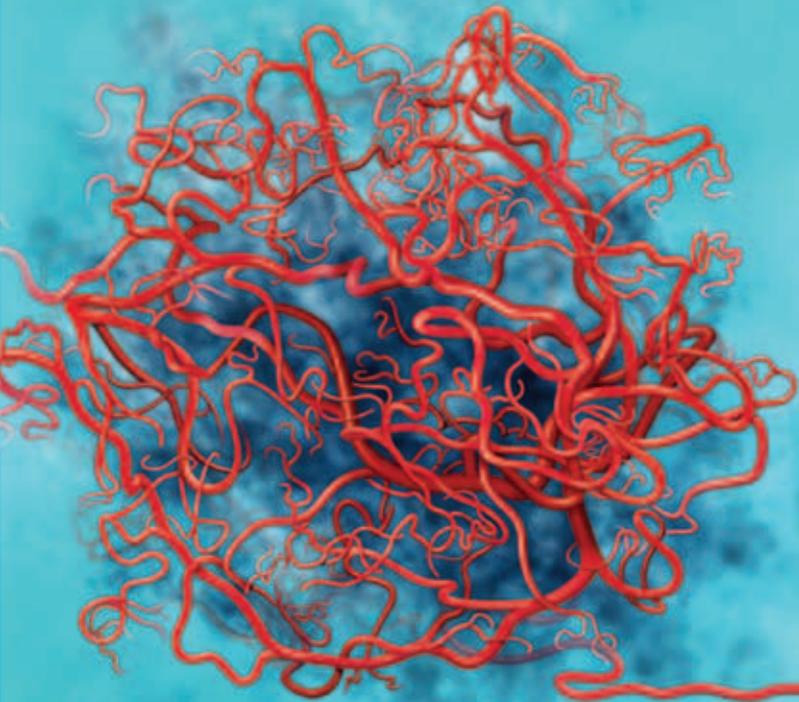
В настоящее время в России Авастин зарегистрирован в качестве препарата для лечения рецидива глиобластомы. Рекомендуется препарат назначать в дозе 10 мг/кг 1 раз в две недели либо в дозе 15 мг/кг 1 раз в три недели как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. 

Материал подготовила В. Маркова





Останови ангиогенез



Продли жизнь

Прицельная блокада VEGF

Длительный контроль
роста опухоли

Доказанная эффективность
при различных типах опухолей

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031, Москва,
Трубная площадь, д.2
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

АВАСТИН
бевацизумаб
Останови ангиогенез