

Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи?

Г.Л. Кобяков¹, А.В. Смолин², А.Х. Бекяшев³, О.В. Абсальямова¹,
Е.А. Кобякова³, А.А. Поддубский¹, М.В. Иноземцева¹

¹ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва;

²ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва;

³ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Григорий Львович Кобяков gri-kobiakov@yandex.ru

В статье проанализированы методы лечения глиобластомы.

Изучена роль повторной операции, повторной лучевой терапии, а также противоопухолевой лекарственной терапии в лечении рецидива глиобластомы.

Сделан обзор многоцентровых исследований по изучению применения темозоломида и темозоломида в сочетании с бевацизумабом. Показано, что использование бевацизумаба в лечении больных с глиобластомой позволяет увеличить продолжительность их жизни и улучшить ее качество.

Ключевые слова: глиобластома, рецидив, бевацизумаб

Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes?

G.L. Kobayakov¹, A.V. Smolin², A.Kh. Bekyashev³, O.V. Absalyamova¹, E.A. Kobyakova³,
A.A. Poddubsky¹, M.V. Inozemtseva¹

¹Acad. N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Moscow;

²Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The paper analyzes treatments for glioblastoma.

The role of resurgery, reradiotherapy, and antitumor drug therapy in the treatment of recurrent glioblastoma has been studied.

Multicenter trials of the use of temozolamide and temozolomide in combination with bevacizumab have been reviewed.

It has been shown that the use of bevacizumab to treat patients with glioblastoma makes it possible to increase survival and to improve quality of life.

Key words: glioblastoma, recurrence, bevacizumab

Вместо введения: что важного мы почерпнули из крупных рандомизированных исследований по лечению глиобластомы?

Глиобластома — самая частая и самая агрессивная первичная злокачественная опухоль головного мозга — так начинаются практически все статьи по ее поводу, поэтому мы не станем дальше повторять устоявшиеся истины [1, 2]. Попробуем взглянуть на проблему более или менее свежим взглядом: что нам известно из выполненных в последние 10 лет крупных исследований, и можем ли мы, с одной стороны, говорить о движении вперед, с другой стороны — предложить некоторую стратегию для решения наиболее сложной части задачи — лечения рецидива глиобластомы?

Существенный интерес в мире к проблеме лечения первичных, да и метастатических опухолей центральной нервной системы (ЦНС), который возник в 2000-е годы, безусловно, связан с появлением темозоломида и организацией международного мультицентрового исследования III фазы: «Сопутствующая с лучевой тера-

пией и адьювантная химиотерапия (ХТ) темозоломидом в лечении пациентов с впервые выявленной глиобластомой — рандомизированное исследование III фазы» [3].

Чтобы всем нам было проще понимать, что это за исследование, поясним. 573 пациента в возрасте от 18 до 70 лет, у которых в результате удаления опухоли или стереотаксической биопсии впервые был установлен диагноз глиобластомы, рандомизировались на 2 группы: одним проводилась только лучевая терапия (ЛТ) в дозе 60 Гр, по 2 Гр на фракцию, 5 дней в неделю (кроме выходных) в течение 6 недель, другим — одновременно с этой ЛТ назначался темозоломид в дозе 75 мг/м² ежедневно в течение 6 недель, а затем через 28 дней по окончании ЛТ продолжалось лечение в режиме 5 дней приема темозоломида в дозе 150–200 мг/м², 23 дня перерыв — всего 6 циклов. Главным результатом данного исследования стало достоверное увеличение показателей общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости у больных, получавших темозоломид, в сравнении с больными, не получавшими темозоломида.

Следует признать, что сами по себе показатели выживаемости все-таки оказались не слишком высокими для обеих рандомизированных групп: медиана ОВ составила 14,6 мес в группе, получавшей ЛТ плюс одновременно темозоломид, и 12,1 мес в группе, получавшей только радиотерапию ($p < 0,001$ по log-rank test). Двухлетняя выживаемость составила 26,5 и 10,4 % соответственно. Медиана без прогрессирования составила 6,9 мес с ЛТ плюс темозоломид (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,8–8,2) и 5,0 мес (95 % ДИ 4,2–5,5) у пациентов, получавших только радиотерапию ($p < 0,001$ по log-rank test). На основании данного исследования химиолучевая терапия (ХЛТ) с темозоломидом стала стандартом в первой линии лечения больных с глиобластомой. С другой стороны, было еще раз показано, что пациенты с глиобластомой в среднем переживают немногим более года от момента установления диагноза, причем половину этого времени – с прогрессированием болезни.

Из прогностических факторов, анализированных в данном исследовании (радикальность операции, RPA-классы, возраст и др.), наиболее значимым оказался статус метилирования гена метил-гуанин-метилтрансферазы (*MGMT*) в опухоли. Этот ген в норме вырабатывает соответствующий фермент, который репарирует поврежденные метилированием участки реплицирующейся ДНК, так что опухолевые клетки продолжают делиться. Если же ген метилирован, то фермент не вырабатывается и алкилирующие агенты (в частности, темозоломид) достигают своей цели – прерывают процесс деления опухолевых клеток, выводя их в апоптоз. Разница в показателях выживаемости оказалась весьма существенной: 2-летняя выживаемость составила 46 % у больных с метилированным геном, получавшим темозоломид, и только 9,6 % у больных с неметилированным геном *MGMT*. При более позднем анализе данных (оценка отдаленных результатов) было выявлено, что наилучший прогноз отмечен у пациентов RPA III класса (то есть моложе 60 лет с хорошим функциональным статусом) при наличии метилирования гена в опухоли и получивших ХЛТ с темозоломидом [4, 5].

Другим масштабным исследованием в нейроонкологии стал проект "AVAglio" – «Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы III по изучению применения бевацизумаба в сочетании с темозоломидом и лучевой терапией с последующей терапией бевацизумабом и темозоломидом в сравнении с применением плацебо в сочетании с темозоломидом и лучевой терапией с последующей терапией плацебо и темозоломидом у пациентов с впервые выявленной глиобластомой» [6]. Нарочно приводим полное название исследования, поскольку рассчитываем на читателей с разной профессиональной специализацией – от нейрохирургов, для

многих из которых само понятие рандомизированного исследования все еще не до конца ясно, до онкологов, говорящих главным образом на ставшем традиционным языке доказательной медицины, и рассчитываем также на врачей-радиологов, которые идеологически ближе к общим онкологам, но, пусть простят меня радиологи, часто увлекаются чисто техническими возможностями современных методов ЛТ.

Так вот, позволив себе такое отступление, обозначим обсуждаемое исследование как «Авастин в дополнение к ХЛТ с темозоломидом у больных с впервые выявленной глиобластомой» и сократим для удобства использования в тексте в аббревиатуру AVAglio. 921 пациент в возрасте от 18 до 70 лет, у которых в результате удаления опухоли или стереотаксической биопсии впервые был установлен диагноз глиобластомы, рандомизировались на 2 группы – часть пациентов получала бевацизумаб (Авастин) в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели, другая получала вместо бевацизумаба плацебо. Базовым лечением в обеих группах была ХЛТ с темозоломидом: ЛТ в дозе 60 Гр, по 2 Гр на фракцию, 5 дней в неделю (кроме выходных) в течение 6 недель, с одновременным ежедневным приемом темозоломида в дозе 75 мг/м², а затем через 28 дней по окончании адьювантной терапии темозоломидом в режиме 5 дней приема темозоломида в дозе 150–200 мг/м², 23 дня перерыв. Назначение Авастина или плацебо производилось «слепым» методом – ни исследователи, ни пациенты не знали, использовался Авастин или плацебо. Окончательные результаты этого исследования опубликованы в текущем году и оказались несколько неожиданными:

- объективный ответ на лечение был достоверно выше в группе с использованием Авастина ($p < 0,0001$) в сравнении с плацебо;

- **добавление Авастина к ХЛТ с темозоломидом значительно увеличивает БРВ больных с впервые диагностированной глиобластомой – на 4,4 мес, в сравнении с группой без бевацизумаба 10,6 мес (+ Авастин) и 6,2 мес (+ плацебо) (отношение рисков (ОР) 0,64, 95 % ДИ 0,55–0,74, $p < 0,0001$);**

- **не получено объективных данных в пользу увеличения медианы ОВ 16,8 мес (+ Авастин) и 16,7 мес (+ плацебо) (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,76–1,02, $p = 0,0987$);**

- показано существенное преимущество по показателям качества жизни у больных с использованием авастина в сравнении с группой плацебо.

Мы намеренно выделили выводы о показателях БРВ и ОВ: из этой информации следует, что в группе, получавшей плацебо, то есть фактически получавшей только ХЛТ с темозоломидом, выживаемость от момента рецидива до гибели пациентов почти вдвое превышает выживаемость от диагноза до рецидива и вообще оказалась значительно выше, чем в данных исследования Stupp. Возникает вопрос: за счет чего? Если

с учетом в том числе риска нарастания неврологического дефицита.

Некоторые авторы для оценки возможной пользы от повторной резекции глиобластомы предлагают использование собственных шкал, также основываясь на функциональном статусе больного, инвазии срединных структур и/или эпендимы бокового желудочка, времени от начала болезни до прогрессии.

Роль повторной ЛТ в лечении рецидива глиобластомы

Повторная ЛТ в последние годы, с бурным развитием технических возможностей оборудования для ЛТ, становится, так же как и хирургия, довольно популярной лечебной опцией в попытке контроля опухолевого роста при рецидиве глиобластомы. Однако всерьез этот вопрос до настоящего времени не изучался в проспективных рандомизированных мультицентровых исследованиях. Приведем мнения приглашенных к такой дискуссии экспертов, которая состоялась в рамках конференции, посвященной вопросам лечения опухолей ЦНС в Праге в мае 2013 г. (табл. 2). Как видим, оба эксперта высказывали схожие аргументы, иногда прямо противоположные. Попробуем разобраться. С точки зрения клинической, у повторной ЛТ могут быть существенные ограничения: время с момента первой ЛТ (должно быть не менее 6 мес), возможный объем облучения (у части больных — слишком большой), общие правила повторного облучения — «не включать в 80 % изодозный объем перифокальную зону» (в отличие от первичного облучения, но ведь это зона инфильтрации — тогда зачем вообще использовать этот локальный метод лечения?).

Таблица 2. Повторная ЛТ при глиобластоме: за и против

Pro (B. Baumert)	Contra (M. Brada)
Медиана ОВ (ретроспективные данные) 9–11 мес	Нет проспективных данных «за»
Собственные данные: преимущества в выживаемости у пациентов с повторной ЛТ	Самых исследований много — 2 десятилетия
Клиническая стабилизация у 60–70 % пациентов	Плохая переносимость
Допустимая кумулятивная доза (ЛТ линия 1 + ЛТ линия 2) 100 Гр	Осложнения: лучевой некроз, необходимость в непрерывной кортикостероидной терапии, ухудшение качества жизни
Собственные данные: лучевой некроз только в 6 % случаев	Есть другие, более эффективные подходы к лечению рецидива глиобластомы: прежде всего — таргетная терапия с бевацизумабом
Может быть полезна в выборочной группе пациентов с учетом прогностически значимых факторов	

С другой стороны, приведем ситуации, когда роль специальных современных методов стереотаксической

ЛТ (включая радиохимию) может быть весьма важной. Мы имеем в виду прежде всего истинно локальные рецидивы опухолей небольшого объема, возникшие через достаточно значительный промежуток времени от первичной ЛТ. Оказывается, такой отбор пациентов приводит к улучшению контроля опухолевого роста. Так, P. Ciammella et al. приводят результаты собственного исследования, в котором именно такая категория больных с рецидивом глиобластомы была подвергнута повторной ЛТ в режиме стереотаксической радиотерапии с гипофракционированием и для этой группы получили высокие показатели выживаемости от момента рецидива — 33 недели, в сравнении с 17 неделями без использования ЛТ (правда, в иной категории пациентов!) [9]. Подтверждения указанным данным можно найти и в других схожих публикациях.

Так что повторная ЛТ может быть использована, но **только у ограниченной категории больных** — с истинно локальными («не протяженными») рецидивами опухоли, возникшими не ранее чем через 6–8 мес от основного первого курса лечения. Все-таки для глиобластомы ЛТ — это не системный, а локальный метод лечения, применение которого вообще исходно ограничено распространенностью опухоли, а при всех возможных вариантах рецидива (распространение на мозолистое тело, противоположное полушарие, новые очаги в ипсилатеральном или контралатеральном полушариях, редко — распространение по оболочкам головного и спинного мозга) — тем более. Не стоит забывать и об исходно ограниченных возможностях ЛТ в контроле опухолевого роста: если после первой ЛТ до рецидива прошло не слишком много времени, значит она была неэффективна? Зачем тогда ее использовать снова?

Роль противоопухолевой лекарственной терапии в лечении рецидива глиобластомы

Итак, мы остановились на вопросах возможностей и ограничений повторного удаления опухоли и повторной ЛТ. А есть ли какие-то резервы в лекарственной терапии при рецидиве глиобластомы?

Если обратиться просто к списку противоопухолевых лекарств, для которых доказана активность в отношении глиобластомы, он окажется не таким уж и длинным: нитрозопроизводные (ломустин, нимустин, фотемустин), производные платины (карбоплатин, цисплатин), темозоломид, иринотекан, бевацизумаб (Авастин). Осталось разобраться, какие же препараты из этого списка могут улучшить прогноз нашей тяжелой категории пациентов?

В табл. 3 представлены данные основных исследований эффективности ХТ рецидива глиобластомы: частота объективного ответа на лечение невысока, медиана времени до прогрессирования составляет от 1,8 до 3,3 мес, медиана ОВ — 5,5–8,9 мес [5, 10, 11].

Таблица 3. ХТ рецидива глиобластомы

Исследование	Препарат	6-мес БРВ, %	Ответ на лечение, %	Медиана БРВ (мес)	Медиана ОВ (мес)
Lamborn, 2008	$n = 437$ не TMZ / $n = 291$ TMZ / $n = 146$	9 28	НД НД	1,8 3,3	5,8 8,9
Wong, 1999	CCNU	15	n/a		
Yung, 2000	TMZ / $n = 112$ PCB / $n = 113$	21 8	5 5	2,7 2	7 5,5

Примечание. НД – нет данных, TMZ – темозоломид, CCNU – ломустин, PCB – прокарбазин

Таблица 4. Режимы терапии рецидива глиобластомы на основе бевацизумаба (Авастина)

Автор	Дизайн / изучаемая популяция	TMZ в первой линии	Режим антиангиогенной терапии	n	Ответ на лечение (%)	БРВ 6 мес (%)	Мед БРВ (мес)	Мед ОВ (мес)
Lai, 2011	Фаза II	Да	10 мг/кг в/в каждые 2 недели иринотекан 125 мг/м ²	82	ПО: 2 ЧО: 29 37,8 %	50,3	5,6	9,3
Friedman, 2009	1-й рецидив: $n = 69$; 2-й рецидив: $n = 16$	Да	10 мг/кг в/в каждые 2 недели	85	ПО: 1 ЧО: 23 28,2 %	42,6	4,2	8,8
Kreisl, 2009	1-й рецидив; медиана возраста: 53 г; средний КК: 90	Да	10 мг/кг в/в каждые 2 недели (28-дневный цикл)	48	ПО: 1 ЧО: 16 35,4 %	29	3,7	7,2
Raizer, 2010	Фаза II	Да	15 мг/кг в/в каждые 3 нед.	50	НД	25	НД	6,5
Chamberlain, 2010	Ретроспект, 2005–2008. Возраст 36–70 лет	Да	10 мг/кг в/в каждые 2 недели (14-й цикл)	50	ЧО: 21 42 %	42	10	8,5

Примечание. НД – нет данных, TMZ – темозоломид, КК – коэффициент Карновского, в/в – внутривенно, CCNU – ломустин, ПО – полный ответ (если не указано, значит – не было), ЧО – частичный ответ, % – ПО + ЧО в процентах к общему числу больных, БРВ 6 мес – 6-месячная безрецидивная выживаемость, Мед БРВ – медиана безрецидивной выживаемости, Мед ОВ – медиана общей выживаемости.

Существенное увеличение показателей времени до прогрессирования и ОВ были получены сначала в пилотных, а затем в исследованиях III фазы с использованием новых схем лечения на основе препарата бевацизумаб (Авастин): Н.С. Friedman (2009), Т.Н. Kreisl (2009), J.J. Raizer (2010), М.С. Chamberlain (2010) представили данные, свидетельствующие о высокой частоте объективного ответа на лечение этой тяжелой категории больных (от 28 до 42 %), а также высоких показателей времени до прогрессирования (медиана от 3,1 до 5,6 мес), 6-месячная БРВ составила от 25 до 50,1 %, медиана ОВ – от 6,2 до 9,2 мес (табл. 4) [12–15]. Использовались 2 основных режима лечения: бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели в монотерапии или в комбинации с иринотеканом в дозе 125 мг/м² каждые 2 недели. Результаты этих исследований стали основанием для регистрации показаний препарата бевацизумаб (Авастин) FDA в США в 2009 г. для лечения рецидива глиобластомы. С ноября 2009 г. применение бевацизумаба у больных

с глиобластомой зарегистрировано Минздравсоцразвития в нашей стране [16, 17].

В 2010 г. мы опубликовали собственные данные по использованию бевацизумаба у больных с глиобластомой: лечение проводилось 34 взрослым больным с первым рецидивом глиобластомы. 23 больных получили ХТ в режиме Авастин + иринотекан – дни 1-й, 14-й; 11 больным лечение проведено в режиме Авастин + темозоломид (200 мг/м² – дни 1–5-й, 23 дня перерыв, эти пациенты не получали темозоломид в первой линии лечения). Медиана времени до прогрессирования в этих группах составила 7,8 и 8,8 мес соответственно (медиана ОВ к моменту сбора данных не была определена). Медиана ОВ – 10,5 и 10,8 мес, соответственно. Частота объективных ответов (полный ответ + частичный ответ) – 33 и 69 % соответственно [16, 17].

Если сравнить между собой данные использования ХТ и антиангиогенной терапии на основе бевацизумаба, то можно сделать вывод, что на сегодня терапия бевацизумабом – метод выбора в лечении больных с ре-

Таблица 5. Различные режимы антиангиогенной терапии рецидива глиобластомы

Автор	Дизайн / изучаемая популяция	TMZ в первой линии	Режим антиангиогенной терапии	n	Ответ на лечение (%)	БРВ 6 мес (%)	Мед БРВ (мес)	Мед ОВ (мес)
Ahluwalia, 2011 Batchelor, 2010	Фаза III, мультицентровое, двойное слепое, рандом. 1:2:2. Ср. возраст: 54 г.	Да	CCNU 110 мг/м ² 1р/6 нед + плацебо	65	ЧО: 5 7,7 %	24,5	2,73	9,8
			или CED 30 мг/д	131	ПО: 1 ЧО: 17 13,7 %	16	3,1	8,0
			или CED 20 мг/д + CCNU 110 мг/м ² 1р/6 нед	129	ПО: 2 ЧО: 19 16,3 %	34,5	4,2	9,4
de Groot, 2011	Фаза II, 1-й рец. Ср. возраст: 55 л.; Средний КК: 90	Да	Aflibercept 4 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели	42	ЧО: 7 14,6 %	7,7	2,8	9,1
Wen, 2010	Фаза II, рандом. Ср. возраст: 55 л. 34 % получали ААГ; 2-й рецидив: 34 %	НД	XL184 – 125 мг внутри ежедневно	78	НД	> 25	НД	НД
			или 175 мг	46		21		
Reardon, 2008	Фаза II, рандом. Ср. возраст: 52 г.	Да (99 %)	CIL в/в 500 2 р/нед или 2000 мг,	41	ЧО: 2 (4,9 %)	10	НД	6,5
				40	ЧО: 5 (12,5 %)	15		9,9
Gilbert, 2012	Фаза II, рандом., монотерапия. Ср. возраст: 54 г.	НД	CIL в/в 500 или 2000 мг × 3 (дни –8, –4, and –1), затем резекция, затем 2000 мг ² /нед	26	НД	12	1,9	НД

Примечание. НД – нет данных, ср. возраст – средний возраст, рандом. – рандомизированное, КК – коэффициент Карновского, в/в – внутривенно, CCNU – ломустин, 1 р/6 нед – 1 раз в 6 недель, CED – cediranib (cediranib, aflibercept, XL 184, cilengtad – экспериментальные антиангиогенные препараты), CIL – cilengtad, ПО – полный ответ (если не указано, значит – не было), ЧО – частичный ответ, % – ПО + ЧО в процентах к общему числу больных.

цидивом глиобластомы. Следует также отметить, что бевацизумаб у значительной части больных позволяет или снизить, или полностью отменить кортикостероидную терапию [18].

Мы бы не хотели обойти вниманием и другие исследования антиангиогенных препаратов (табл. 5) [19–24]. Получены схожие с режимами на основе бевацизумаба показатели ответа на терапию, БРВ и ОВ у больных с рецидивом глиобластомы, но по разным причинам (высокая токсичность, недостаточное число параллельных исследований и др.) ни один из представленных в табл. 5 препаратов не зарегистрирован для использования при глиобластоме.

Собственные данные лечения рецидива глиобластомы

Мы провели ретроспективный анализ результатов лечения 94 больных с рецидивом глиобластомы, которые были впервые оперированы в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (далее – ИНХ) с января 2010 г. по декабрь 2011 г. Медиана возраста – 51 год (20–73 года), соотношение мужчин и женщин примерно равное – 50:44. Только 4 пациентам была для верификации первичного диагноза выполнена стереотаксическая биопсия опухоли, в остальных случаях – выполнялось удаление опухоли.

У всех больных, включенных в настоящее исследование, была при первой операции верифицирована глиобластома больших полушарий головного мозга: в случаях, когда больной не был оперирован в нашей клинике, морфологические препараты пересматривались в лаборатории патоморфологии ИНХ. Все больные взрослые (18 лет и старше) были консультированы на разных этапах в группе ХТ опухолей ЦНС ИНХ. Из исходных данных в табл. 6 по включенным пациентам видно, что только половина наших пациентов получила в качестве первой линии лечения стандартную ХЛТ (несмотря на то что всем были выданы соответствующие рекомендации после первой операции).

Медиана наблюдения за больными с момента рецидива составила 12 мес (5–24 мес). Медиана (или лучше среднее время – так как здесь у всех рецидив) времени до прогрессирования – 9,3 мес. Среднее время от выявления рецидива до последних сведений о статусе больного – 11,37 мес. Медиана ОВ с момента первичной верификации диагноза – 22,13 мес (73 больных живы, 21 умер).

Повторная операция выполнена 26 больным из этой группы, из них 9 умерли, 17 живы. Медиана ОВ от момента рецидива составила 10,3 мес. Повторная операция не выполнялась 68 больным, 14 умерли, 54 живы, медиана ОВ от момента рецидива составила 11,3 мес,

$p = 0,129$ (то есть не выявлено достоверных различий в показателях выживаемости).

Таблица 6. Общие данные по больным с рецидивом глиобластомы (НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, 2014)

	Повторная операция (n = 26)	Без повторной операции (n = 68)
Возраст (медиана, лет)	49	51
Время от первой операции до рецидива (медиана, дни)	314	294
Статус Карновского (медиана)	70	70
Лечение после первой операции		
ХЛТ с темозоломидом (%)	14 (53 %)	57 (84 %)
ЛТ без ХТ, затем темозоломид или PCV	7 (27 %)	8 (12 %)
ЛТ без ХТ	5 (22 %)	3 (4 %)
ЛТ после рецидива		
Повторная ЛТ	10 (38 %)	4 (6 %)
Гамма-нож	7 (27 %)	1
Кибер-нож	1 (4 %)	1
Гипофракционирование	2 (8 %)	2
ХТ после рецидива		
бевацизумаб +/- иринотекан	11 (43 %)	42 (61 %)
без бевацизумаба	9 (35 %)	19 (28 %)
не было	6 (22 %)	7 (11 %)

Рисунок представляет данные по выживаемости от момента рецидива опухоли в виде кривых Каплана – Майера: красная кривая – у больных, которым выполнена повторная операция, и синяя – без повторной операции. В целом статистически достоверных различий в обеих группах не выявлено, то есть не выявлено преимуществ в выживаемости у больных, подвергнутых повторному удалению опухоли.



Результаты лечения больных с рецидивом глиобластомы

Оценка показателей выживаемости в группе погибших больных: максимальная продолжительность жизни (МПЖ) составила у повторно оперированных больных – 12,45 мес, у не оперированных – 10,07 мес. Наилучшие показатели выживаемости в этой группе анализа – у больных, повторно оперированных и получавших бевацизумаб (Авастин) после повторной операции: МПЖ – 14,17 мес (но без достоверных различий, видимо, в силу небольшого числа пациентов в каждой группе).

Современные критерии оценки ответа опухолей мозга на противоопухолевую терапию

Еще на одном аспекте, связанном с использованием антиангиогенных препаратов при лечении глиобластомы, хотелось бы остановиться. Дело в том, что в процессе проведения описанных выше исследований было выявлено, что у части больных, получающих бевацизумаб, несмотря на уменьшение контрастируемой части опухоли, нарастает неврологическая симптоматика и увеличивается зона гиперинтенсивного магнитно-резонансного (МР) сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR. Таким образом, использовавшиеся ранее критерии Макдональда ответа опухоли мозга на лечение (основанные на изменении размеров контрастируемой части опухоли как произведения наибольших поперечных диаметров) [25], оказались неприменимыми при таком лечении. Следует также отметить, что и ранее были сложности с применением критериев Макдональда к оценке динамики опухолей мозга, неравномерно накапливающих контраст или вовсе неконтрастируемых (например, глиомы grade II–III по действующей классификации ВОЗ).

Была создана группа экспертов, назвавшая себя «Response Assessment Neurooncology» group (нейроонкологическая группа по оценке ответов на лечение), или RANO, которая предложила новые подходы к оценке эффектов терапии у нейроонкологических больных [26]. Учитываются изменение размеров контрастируемой части опухоли (количественно), изменение размеров области гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-FLAIR, появление новых очагов, использование кортикостероидов, изменение в неврологическом статусе. Подходы к оценке событий представлены в табл. 7.

На первый взгляд, таблица довольно сложная, но без использования таких критериев невозможно ни точная оценка непосредственных событий (ответ опухоли на лечение, стабилизация или прогрессирование), ни определение рецидива опухоли и, соответственно, правильная оценка времени до прогрессирования, да и вообще определение тактики лечения пациента с опухолью головного мозга.

Обсуждение и резюме

Вернемся к началу нашей статьи: за счет чего в группе, получавшей плацебо, то есть фактически по-

Таблица 7. Критерии RANO эффективности лечения опухолей мозга

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
T1 + Gd (наличие очага)	нет	↓	< 50 % ↓ < 25 % ↑	≥ 25 % ↑
T2/FLAIR	стаб. или ↓	стаб. или ↓	стаб. или ↓	↑
Новые очаги	нет	нет	нет	есть
Кортикостероиды	нет	стаб. или ↓	стаб. или ↓	НД
Клинический статус	стаб. или ↑	стаб. или ↑	стаб. или ↑	↓
Необходимо для критерия	все	все	все	любой (хотя бы 1)

лучавшей только ХЛТ с темозоломидом, выживаемость от момента рецидива до гибели пациентов почти вдвое превышает выживаемость от диагноза до рецидива и вообще оказалась значительно выше, чем в данных исследования Stupp? Мы высказали свое предположение: за счет использования бевацизумаба во 2-й линии лечения. Помимо представленных выше данных, как изменились в последние годы возможности контроля опухоли у больных с рецидивом глиобластомы с появлением и использованием бевацизумаба, можно привести еще некоторые аргументы.

По данным официальных опухолевых реестров США, с момента регистрации бевацизумаба для лечения рецидива глиобластомы в 2009 г. достоверно увеличились показатели выживаемости этой категории больных. Косвенно эти данные подтверждаются данными крупных клинических центров: А. Lai (2011) привел данные о лечении больных с глиобластомой в университетской клинике Лос-Анджелеса, медиана составила 20,6 мес, а все больные получали при рецидиве бевацизумаб. D. Ruiz-Sanchez et al. в 2012 г. опубликовали аналогичные данные по анализу лечения больных с глиобластомой в университетской клинике Овьедо: выживаемость больных, получавших при рецидиве бевацизумаб, оказалась достоверно выше, чем в группе, не получавшей антиангиогенной терапии, — 19,6 мес и 14,8 мес соответственно, при этом все больные в первой линии лечения получали ХЛТ с темозоломидом [27]. Если же учесть также данные НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, то примерная картина динамики медианы выживаемости больных с глиобластомой будет следующей: от 12,6 мес в работах А.В. Голанова (1999, «до темозоломида») и 12,5 мес — Г.Л. Кобякова (1998), до 17,6 мес — Г.Л. Кобяков с соавт. (2010, ХЛТ с темозоломидом, «до бевацизумаба»), и 21,5 мес — в нашей серии больных с рецидивом глиобластомы [1, 2, 4–6, 28]. Для наглядности представим эти данные в виде простой табл. 8.

Как видно из табл. 8, в последнее десятилетие отмечается тенденция к увеличению медианы выживаемости больных с глиобластомой, а в последние не-

Таблица 8. Показатели выживаемости больных с глиобластомой

Автор, год	Лечение	Медиана ОВ, мес
Г.Л. Кобяков, 1998	ЛТ + PCV	12,5
А.В. Голанов, 1999	ЛТ + / – PCV	12,6
R. Stupp, 2005 [29]	ХЛТ + TMZ	14,6
O. Chinot, 2014	ХЛТ + TMZ “+/-“ Bev	16,2
A. Lai, 2011	ХЛТ + TMZ + Bev*	21,1
D. Ruiz-Sanchez, 2012	ХЛТ + TMZ + Bev**	19,6
Г.Л. Кобяков, 2014	ХЛТ + TMZ + Bev**	21,5

Примечание. PCV — прокарбазин + ломустин + винкристин, TMZ — темозоломид, Bev — бевацизумаб, * — бевацизумаб в первой линии лечения или при рецидиве, ** — бевацизумаб при рецидиве.

сколько лет, по данным различных авторов, увеличение продолжительности жизни нельзя не связать с использованием бевацизумаба (вероятно, во 2-й линии лечения). Так, А. Lai et al. при анализе данных, полученных в сравнительном исследовании использования бевацизумаба в 1-й линии лечения в дополнение к ХЛТ, или только ХЛТ, отмечают, что 56 (51 %) больных из 110 получили бевацизумаб при рецидиве глиобластомы, что, вероятно, и повлияло на увеличение ОВ в группе больных «без бевацизумаба».

Следует также добавить, что использование бевацизумаба позволяет у значительной части больных с глиобластомой снизить или полностью отменить кортикостероидную терапию, то есть, с одной стороны, улучшить качество жизни этой сложной категории пациентов, а, с другой стороны, оставить резерв симптоматической терапии на время рецидива после использования антиангиогенной терапии. J.J. Vredenburgh et al.: половина больных с рецидивом глиобластомы получали на момент начала антиангиогенной терапии бевацизумабом постоянную кортикостероидную терапию. Около 20 % из них удалось полностью отменить кор-

тикостероидную терапию, а еще 40 % существенно снизить дозы [30].

Возвращаясь к цели наших рассуждений, хотелось бы представить желательный современный алгоритм лечения больных с глиобластомой. В первой линии лечения — удаление опухоли с последующей ХЛТ с темозоломидом, повторными курсами адъювантной ХТ темозоломидом (6 при полном ответе на лечение, при хорошем контроле остаточной опухоли — до прогрессирования). Больные с рецидивом опухоли должны быть оценены консилиумом экспертов для определения показаний к повторной резекции (только в случаях, когда возможна нейровизуализационно «тотальная» резекция), специальным методам лучевой терапии (больные с доказанным локальным рецидивом опухоли,

когда радиохирurgia или гипофракционная радиотерапия потенциально охватывает область рецидива полностью). Наконец, из лекарственной терапии 2-й линии на сегодня, на наш взгляд, нет альтернатив режимам на основе антиангиогенной терапии бевацизумабом. На всех этапах лечения необходима регулярная оценка (не реже 1 раза в 2–3 месяца) нейровизуализационных данных (МРТ головного мозга в режимах T1, T2, T2 FLAIR, T1 + Gd, в аксиальной проекции и при необходимости — в других плоскостях), которые следует оценивать в динамике в соответствии с критериями RANO. Такой подход уже сегодня позволяет достичь определенного успеха в контроле этой сложной опухоли, а новые методики и технологии требуют последовательного изучения в рамках клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голанов А.В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 44 с.
2. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 44 с.
3. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66.
4. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L. et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2011 Jan 10;29(2):142–8.
5. Lamborn K.R., Yung W.K., Chang S.M. et al.; North American Brain Tumor Consortium. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2008 Apr;10(2):162–70.
6. Chinot O.L., Wick W., Mason W. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):709–22.
7. Brandes A.A., Bartolotti M., Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013 May;13(5):583–7.
8. Oppenlander M.E., Wolf A.B., Snyder L.A. et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg* 2014 Apr;120(4):846–53.
9. Ciammella P., Podgornii A., Galeandro M. et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy for recurrent glioblastoma: single institutional experience. *Radiat Oncol* 2013 Sep 25;8(1):222.
10. Wong E.T., Hess K.R., Gleason M.J. et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2572–8.
11. 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 Sep;83(5):588–93.
12. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y. et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4733–40.
13. Kreisl T.N., Kim L., Moore K. et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740–5.
14. Raizer J.J., Grimm S., Chamberlain M.C. et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2010 Nov 15;116(22):5297–305.
15. Chamberlain M.C. What role should cilengitide have in the treatment of glioblastoma? *J Clin Oncol* 2010 Nov 20;28(33).
16. Кобяков Г.Л., Смолин А.В. Новые стратегии в лечении злокачественных глиом: краткий обзор научных публикаций ежегодного съезда общества нейроонкологии (SNO 2010) в Монреале. *Фарматека* 2011;7.
17. Смолин А.В., Кобяков Г.Л., Конев А.В. и др. Возможности антиангиогенной терапии при рецидивах глиом высокой степени злокачественности. *Фарматека* 2009;18.
18. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–9.
19. Ahluwalia M.S., Wen P.Y. Antiangiogenic therapy for patients with glioblastoma: current challenges in imaging and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011 May;11(5):653–6.
20. Batchelor T.T., Duda D.G., di Tomaso E. et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010 Jun 10;28(17):2817–23.
21. de Groot J.F., Lamborn K.R., Chang S.M. et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2011 Jul 1;29(19):2689–95.
22. Gilbert M.R., Kuhn J., Lamborn K.R. et al. Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03–02, a phase II trial with measures of treatment delivery. *J Neurooncol* 2012 Jan;106(1):147–53.
23. Reardon D.A., Fink K.L., Mikkelsen T. et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008 Dec 1;26(34):5610–7.
24. Wen P.Y. American Society of Clinical Oncology 2010: report of selected studies

from the CNS tumors section. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010 Sep;10(9):1367–9.

25. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277–80.

26. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963–72.

27. Ruiz-Sánchez D., Calero M.A., Sastre-Heres A.J. et al. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: Comparison with other second-line treatments without this regimen. *Oncol Lett* 2012 Nov;4(5):1114–8.

28. Кобяков Г.Л., Борисов В.И., Абсалямова О.В. и др. Химиолучевая терапия с темозоломидом больных глиобластомой. *Фарматека* 2008;18.

29. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.

30. Vredenburgh J.J., 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;15(12):1329–34.