

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевая терапия, пострадиационный некроз, бевацизумаб (Авастин)

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТРАДИАЦИОННЫМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. Представлены предварительные результаты исследования II фазы (финансируемого Программой оценки эффективности противораковой терапии (США)), посвященного определению эффективности бевацизумаба (Авастина) в лечении пациентов с пострадиационным некрозом головного мозга.

При применении лучевой терапии (ЛТ) в лечении больных опухолями головного мозга (ОГМ) всегда существует риск развития пострадиационного некроза здоровой нервной ткани; это коварное и потенциально летальное осложнение может развиваться в течение месяцев и даже лет после проведения ЛТ. Механизмы возникновения пострадиационного некроза головного мозга (ПРНГМ) на сегодняшний день недостаточно понятны. Он может возникать даже при строжайшем соблюдении мер, ограничивающих воздействие высоких доз радиации на здоровые ткани, в большинстве случаев спонтанно. Не выявлено зависимости между развитием ПРНГМ и дозой радиации или объемом облучаемой ткани. Не установлены генетические или другие предикторы и факторы риска, которые позволяли бы предусмотреть развитие некроза. Поэтому практически неизвестно, кто из пациентов, получивших ЛТ по поводу ОГМ, пострадает в дальнейшем от развития ПРНГМ.

Сегодня варианты лечения при ПРНГМ ограничены хирургическим удалением пораженной ткани и применением дексаметазона для контроля симптомов. По сей день не установлены средства, способные остановить прогрессирование некроза, несмотря на то что испытывался их широкий диапазон, в том числе антикоагулянты, гипербарическая оксигенация и высокие дозы противовоспалительных препаратов. Однако недавно американскими исследователями получены приоритетные данные, указывающие на возможность значительного прогресса в решении проблемы. Было показано, что бевацизумаб (Авастин) (моноклональные антитела (МкАТ) к рецептору фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)) может тормозить развитие ПРНГМ и позволяет в некоторых случаях восстановить часть поврежденной ткани мозга. У отдельных пациентов была даже зафиксирована способность бевацизумаба предотвращать развитие ПРНГМ.

Бевацизумаб первоначально был одобрен в США для лечения пациентов с метастатическим раком толстого кишечника и немелкоклеточным раком легкого. Группой исследователей под руководством Д. Андерсона и В. Левина было решено испытать

препарат у пациентов с опухолями мозга и гиперэкспрессией VEGF. «Некоторые из этих пациентов имели пострадиационный некроз, и мы были поражены позитивным эффектом бевацизумаба у этих пациентов», — отметил В. Левин (OncoLog, May 2009, Vol. 54, No. 5). На основании полученных результатов было начато плацебо-контролируемое двойное слепое исследование II фазы, спонсируемое Программой оценки эффективности противораковой терапии США, которое проводится специально для оценки эффективности бевацизумаба в терапии при ПРНГМ. Основная группа исследования была невелика (набрано 13 из запланированных 16 пациентов) и ограничена пациентами с признаками прогрессии ПРНГМ, первичными опухолями головного мозга низкой степени агрессивности и раком головы и шеи. Все пациенты, получавшие бевацизумаб, ответили на лечение почти сразу же регрессией некротических поражений, подтвержденной посредством МРТ (рис. 1, 2), в то время как ни у одного из пациентов, получавших плацебо, не отмечен ответ на лечение. Положительные результаты были отмечены и у всех пациентов, которые перешли с плацебо на бевацизумаб. Ответ сохранялся на протяжении как минимум 6 мес после окончания терапии бевацизумабом. Результаты, настолько впечатлившие исследователей, очень сильно отличались от всего, что видели ранее при лечении пациентов с ПРНГМ. Побочные эффекты наблюдались в 1 случае в виде венозной тромбоэмболии, в 2 случаях — в виде нефатального артериального тромбоза и в 1 случае — тромбоза большого венозного синуса. В настоящее время неизвестно, были ли побочные эффекты результатом терапии или ПРНГМ.

Механизм положительного эффекта бевацизумаба пока не установлен. Предполагают его связь с влиянием на цитокины, в частности на VEGF, поскольку бевацизумаб весьма специфичен и вызывает снижение уровня последнего. Считают также, что гиперэкспрессия VEGF вовлечена в механизм развития ПРНГМ. Междисциплинарной исследовательской группой, кроме того, предполагается, что ЛТ повреждает астроциты, участвующие в разнообразных процессах в нервной тка-

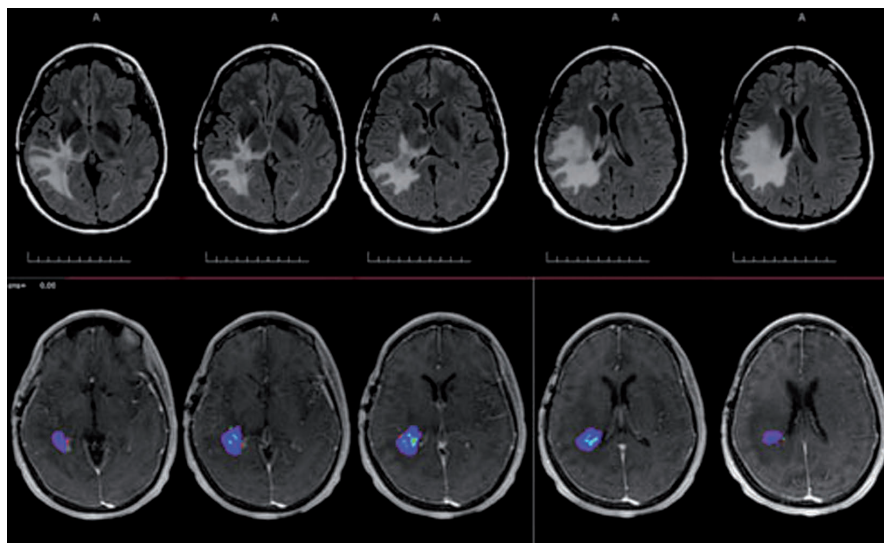


Рис. 1. Результаты МРТ с областью ПРНГМ у пациента, получавшего ЛТ по поводу ОГМ

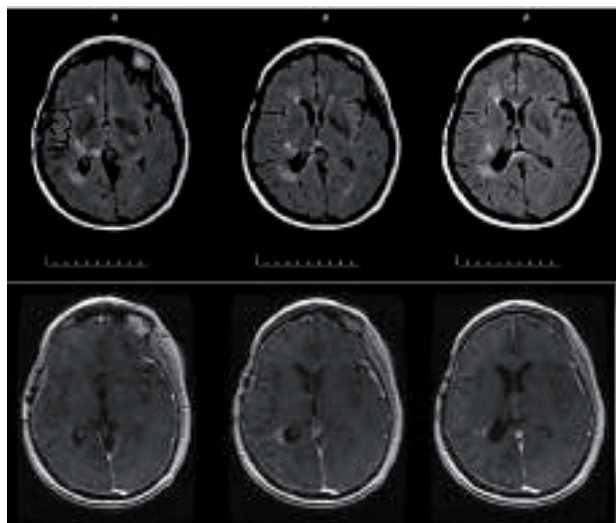


Рис. 2. Регресс ПРНГМ после применения 4 доз бевацизумаба в течение нескольких месяцев (тот же пациент) ни, вызывая выброс VEGF. Эта первичная «утечка» VEGF может затем привести к дальнейшему повреждению клеток мозга и повышению его уровня. Формируется порочный круг, однако неясно,

не вовлечены ли в него и иные факторы. Исследователи надеются, что результаты терапевтического применения бевацизумаба могут помочь разработать меры по предотвращению развития ПРНГМ. Возможно, бевацизумаб может применяться в малых дозах перед ЛТ или прерывисто после нее с целью снизить уровень VEGF и защитить мозг от действия этого фактора.

Полученные данные вызывают большой интерес специалистов и указывают на перспективность применения бевацизумаба в нейроонкологии.

Адрес для переписки:

ООО «Рош Украина»

01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19-21

Публикация подготовлена по материалам статьи J. Le Bas. Treating Radiation Necrosis of the Brain OncoLog, May 2009, Vol. 54, No. 5 (<http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/09/5-may/5-09-2.html>), предоставленной представительством компании «Рош» в Украине